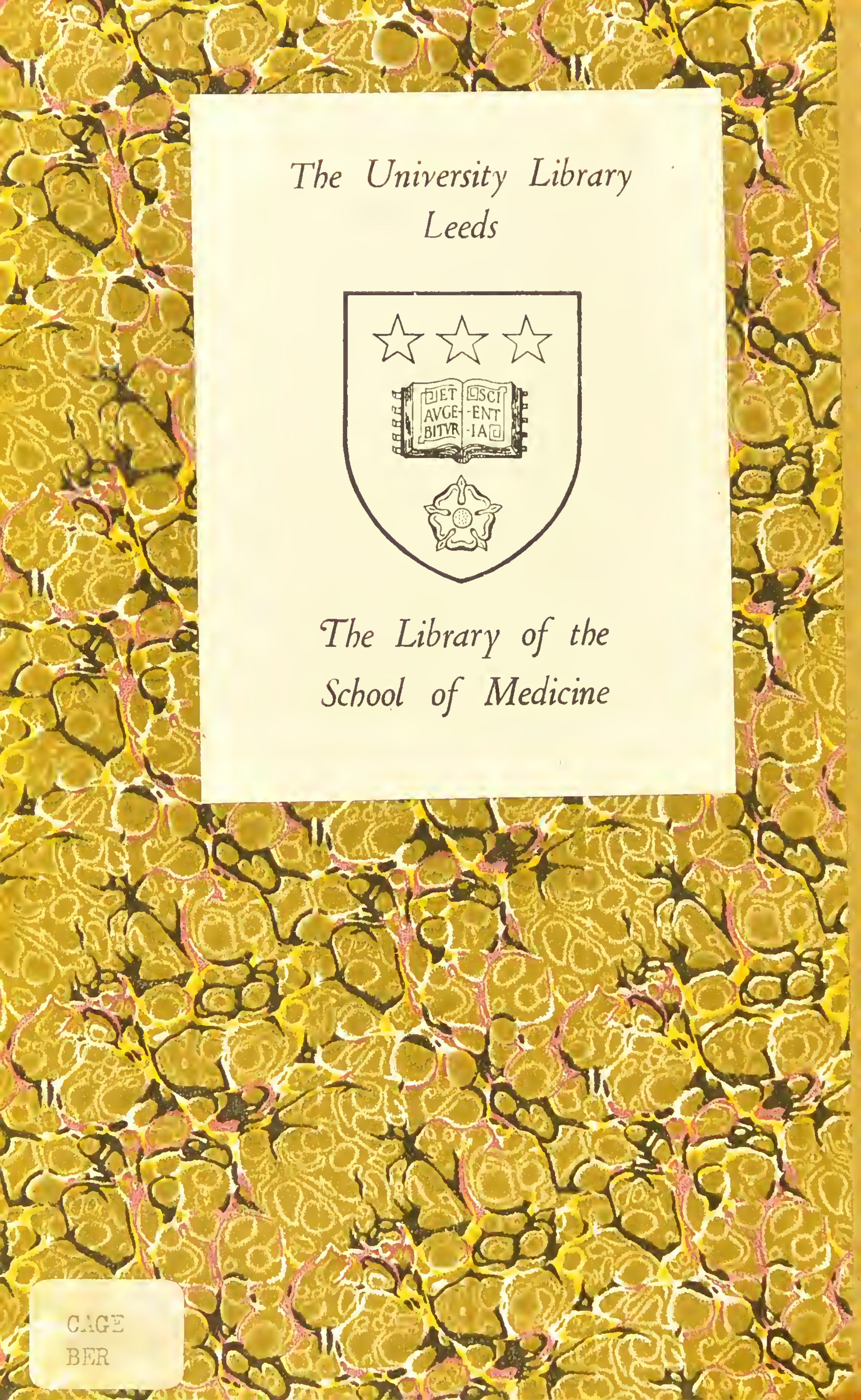
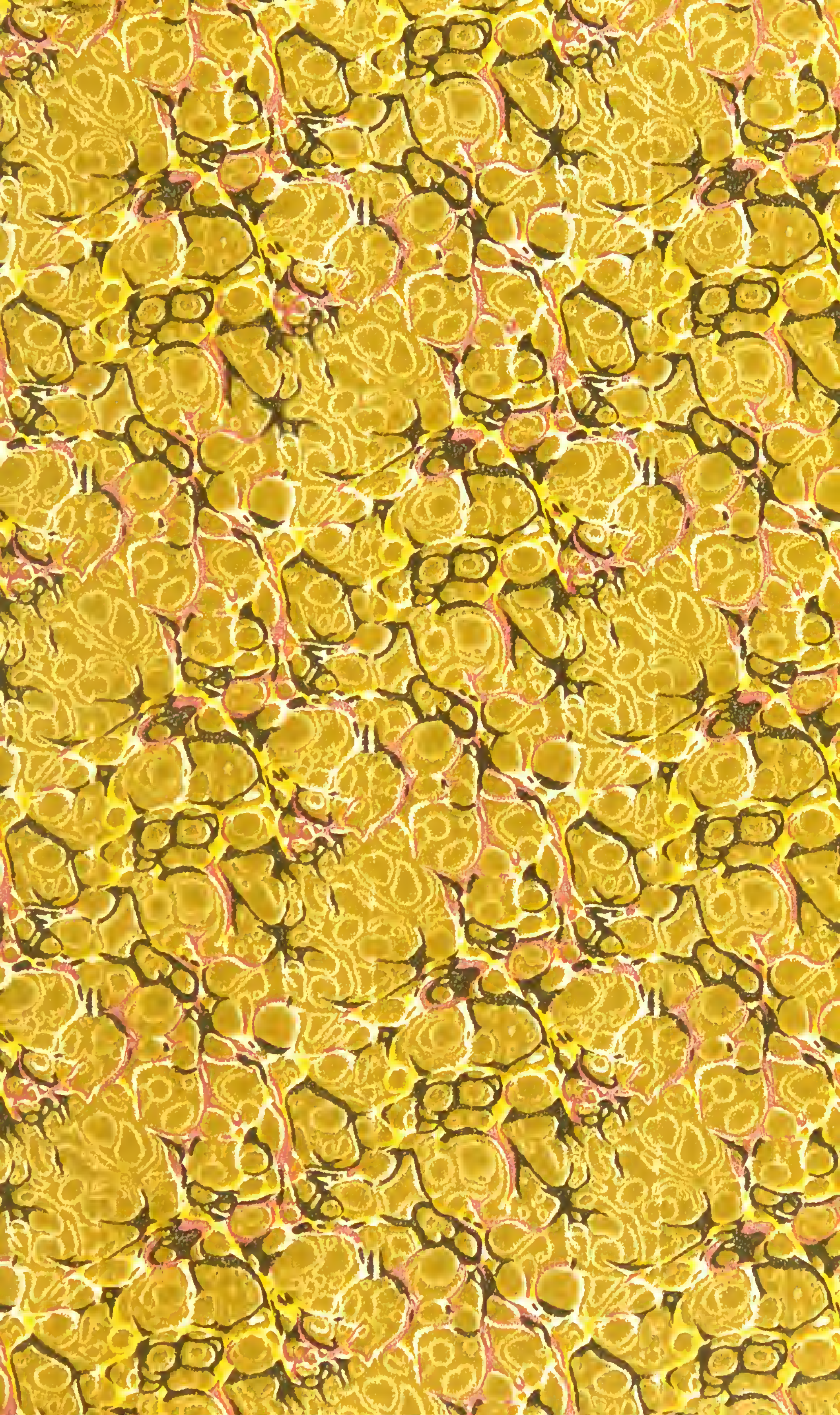



The University Library
Leeds
ET AVGEBITVR SCIENTIA
The Library of the
School of Medicine







LEÇONS

SUR

LE DIABÈTE

ET

LA GLYCOGENÈSE ANIMALE

TRAVAUX DU MÊME AUTEUR

Recherches expérimentales sur les fonctions du nerf spinal ou accessoire de Willis (*Mémoires présentés par divers savants étrangers à l'Académie des sciences*. Paris, 1851, t. XI).

Nouvelle fonction du foie, considéré comme organe producteur de matières sucrées chez l'homme et chez les animaux. Paris, 1853, in-4° de 94 pages.

Mémoire sur le pancréas et sur le rôle du suc pancréatique dans les phénomènes digestifs, particulièrement dans la digestion des matières grasses. Paris, 1856, in-4° de 190 pages, avec 9 planches en partie coloriées.

Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine, faites au Collége de France. Paris, 1854-1855, 2 vol. in-8°, avec figures. 14 fr.

Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. Paris, 1857, 1 vol. in-8°, avec figures. 7 fr.

Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux. Paris, 1858, 2 vol. in-8°, avec figures. 14 fr.

Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. 2 vol. in-8°, avec 22 figures. 14 fr.

Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris, 1865, in-8°, 400 pages. 7 fr.

Leçons de pathologie expérimentale. Paris, 1871, 1 vol. in-8° de 600 pages. 7 fr.

Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie. Paris, 1875, 1 vol. in-8° de 600 pages, avec figures. 7 fr.

Leçons sur la chaleur animale, sur les effets de la chaleur et sur la fièvre. Paris, 1876, 1 vol. in-8°, 372 pages, avec figures. 5 fr.

Principes de médecine expérimentale, ou de l'expérimentation appliquée à la physiologie, à la pathologie et à la thérapeutique. 2 vol. grand in-8°, avec figures. (*Sous presse.*)

PARIS. — IMPRIMERIE DE E. MARTINET, RUE MIGNON, 2.

COURS DE MÉDECINE

DU COLLÉGE DE FRANCE

LEÇONS

SUR

LE DIABÈTE

ET

LA GLYCOGENÈSE ANIMALE

PAR

M. CLAUDE BERNARD

Membre de l'Institut de France et de l'Académie de médecine,
Professeur de médecine au Collége de France,
Professeur de physiologie générale au Muséum d'histoire naturelle, etc.

AVEC FIGURES INTERCALÉES DANS LE TEXTE

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

Londres	Madrid
BAILLIÈRE, TINDALL AND COX.	C. BAILLY-BAILLIÈRE.

1877

AVANT-PROPOS

Depuis le début de mon enseignement au Collége de France, je me suis toujours efforcé de mettre en évidence les liens indissolubles qui unissent la physiologie et la pathologie. J'ai toujours cherché à montrer que les troubles divers de l'organisme ne sauraient être bien compris qu'à la condition d'avoir acquis des notions précises sur le mécanisme normal des fonctions physiologiques qui leur correspondent. L'étude de la glycogenèse et du diabète, qui fait l'objet du présent volume, est un nouvel exemple éclatant de la vérité du principe que nous venons de rappeler.

Le *diabète*, état morbide, représente un trouble de la fonction glycogénique normale. Aussi loin que vont nos connaissances sur la fonction physiologique, aussi loin vont nos données scientifiques sur la nature et la pro-

duction du phénomène pathologique : aussitôt que les premières se heurtent momentanément contre une inconnue, les secondes sont obligées, si nous ne savons nous résigner à une sage réserve, de se perdre dans le domaine des hypothèses et des théories préconçues. Chaque progrès fait dans la physiologie de la fonction glycogénique est suivi d'un progrès parallèle dans la connaissance scientifique du diabète, et nous pouvons ajouter que c'est à dater seulement de la découverte de la glycogenèse animale que la médecine a réellement trouvé la base physiologique sur laquelle pourra s'édifier une théorie rationnelle et scientifique de la maladie diabétique.

Dans les Leçons qui vont suivre, nous nous sommes attaché à démontrer la nature et l'importance de la fonction glycogénique du foie; quoique l'étude de cette fonction soit devenue aujourd'hui classique, elle avait besoin d'être reprise dès la base et dégagée des nombreuses controverses.

Nous proposant depuis plusieurs années d'établir une sévère critique, une sorte de discipline expérimentale physiologique, nous avons ici réalisé, pour le cas particulier, la critique expérimentale de l'étude de la glycosurie et de la glycémie, en précisant avec soin les procédés de recherche et de dosage du sucre dans les liquides organiques. Nous avons signalé les causes d'erreurs qui se sont si souvent glissées dans les analyses dont nous faisons une revue historique, depuis Willis,

qui, le premier, constata la saveur sucrée de l'urine des diabétiques, jusqu'aux recherches modernes qui nous permettent, en dosant le sucre dans l'urine et dans les diverses espèces de sang, de remonter jusqu'à sa source, c'est-à-dire jusque dans le foie.

En définitive, nous arrivons à voir dans la fonction glycogénique l'une des innombrables phases des actes de la nutrition, et dans le diabète un trouble de nutrition, souvent très-complexe, comme la fonction physiologique dont il traduit le dérangement.

Les transformations diverses de l'évolution nutritive, assimilation et désassimilation organiques, constituent encore pour nous une série de problèmes dont nous entrevoyons à peine les solutions. Il en résulte que toute une série de questions afférentes à la physiologie pathologique du diabète sont aujourd'hui enveloppées de la plus complète obscurité.

Dans les Leçons qui terminent ce volume, nous avons indiqué les principales de ces questions qui restent à élucider par les progrès ultérieurs de la physiologie. En insistant d'autre part sur les difficultés de l'expérimentation, nous avons voulu prémunir les médecins contre les théories prématurées que la science physiologique rigoureuse n'aurait point encore démontrées.

On le voit, ces idées sont celles que nous avons constamment développées dans notre enseignement du Collége de France à propos de sujets différents.

Pour ce volume, comme pour les précédents,

M. Mathias Duval, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, a bien voulu en coordonner les Leçons, publiées déjà en grande partie dans la *Revue scientifique*, et y introduire nos recherches nouvelles, ainsi que les résultats des travaux les plus récents sur le diabète et la glycogenèse.

Paris, janvier 1877.

CLAUDE BERNARD.

LEÇONS D'INTRODUCTION

HISTOIRE DE LA CHAIRE DE MÉDECINE AU COLLÉGE DE FRANCE

PREMIÈRE LEÇON

SOMMAIRE : Nature de l'enseignement de la médecine au collége de France.— Histoire de la *Chaire de Médecine* du Collége de France. — Fondation du Collége de France, par François Ier, en 1530. — Construction de l'édifice sous Louis XIII en 1610.— Les quatre chaires de 1542 à 1595.— Nouvelle distribution et transformations successives des chaires. — Une seule chaire subsiste. — Aperçus historiques sur quelques professeurs : Vidus Vidius (1542); Jacques Dubois (1550), dit *Sylvius;* Riolan (1664); Astruc (1732); Ferrein (1742); Portal (1770) ; Raulin (1776); Corvisart, Hallé, Laennec (1822); Magendie.

MESSIEURS,

La chaire de médecine que j'ai l'honneur d'occuper ici a, dans le passé, une ancienne et illustre origine, puisqu'elle se confond avec l'origine même du Collége de France; dans le présent, cette chaire remplit encore une fonction, un rôle, qui sont parfaitement d'accord avec l'esprit de sa fondation.

Je désire aujourd'hui examiner brièvement devant vous ce passé et ce présent. Je le désire, non pour la

vaine satisfaction de remuer la poussière historique ou d'agiter des questions personnelles, mais pour vous faire connaître le terrain sur lequel nous sommes placés, et éclairer ainsi la route que nous avons à suivre. Après cet exposé, vous comprendrez plus nettement, je l'espère, quelle est et quelle doit être la nature de l'enseignement de la médecine au Collége de France.

Le premier point sur lequel il faut être bien fixé, c'est qu'il n'y a absolument aucune connexion, aucun rapport entre l'enseignement de la médecine au Collége de France et celui qui se donne à la Faculté de médecine. Notre chaire est une création isolée, indépendante, placée non-seulement dans un bâtiment séparé mais fondée primitivement en opposition à l'enseignement médical universitaire. Si depuis longtemps cette opposition n'a plus de raison d'être, les attributions des deux ordres d'enseignement n'en sont pas moins restées entièrement distinctes. L'École de médecine a sa mission ; nous avons la nôtre.

L'École de médecine, quels que soient l'éclat et l'élévation de son enseignement, ne saurait un seul instant perdre de vue son but, qui est d'appliquer la médecine, et son devoir, qui est de former des médecins destinés à soulager les malades en apportant un remède à leurs maux. Les chaires de l'École de médecine doivent être organisées en conséquence ; elles se distribuent tout le champ de la médecine avec des programmes fixés d'avance et correspondant aux examens théoriques et pratiques que doivent subir les élèves pour acquérir le droit d'exercer une profession. Chaque professeur a son

lot marqué, son domaine circonscrit, d'où il ne lui est point permis de sortir.

Notre rôle ici est tout différent : l'enseignement du Collége de France est complétement désintéressé de la pratique immédiate; sa mission n'est pas d'appliquer la science médicale, mais de s'occuper exclusivement de son avancement en la représentant et en la développant toujours dans la branche qui est l'objet de son progrès actuel. C'est pourquoi le professeur de médecine du Collége de France, qui ne peut embrasser la médecine entière, n'a jamais eu un cadre fixe. Nous verrons, en effet, cette chaire, selon les besoins et les tendances scientifiques du temps, enseigner l'anatomie, la chirurgie, la pharmacie, la nosologie, le diagnostic, l'anatomie pathologique, la clinique, la physiologie. Et encore aujourd'hui si la physiologie expérimentale fait la matière de notre enseignement et l'objet de nos études, c'est dans la pensée de concourir le plus efficacement possible à l'avancement actuel de la médecine scientifique. Nous restons ainsi dans les traditions du Collége de France, et nous poursuivons un but tout à fait différent de celui que se propose l'enseignement de la Faculté de médecine.

Beaucoup de personnes, ne connaissant pas cette différence, ont paru croire à tort que la chaire de médecine du Collége de France ne devait être que la doublure d'une chaire de pathologie quelconque de l'École de médecine. J'ai entendu à ce sujet émettre les opinions les plus erronées sur la nature du cours de médecine du Collége de France; et pour ne parler que

de ce qui me concerne, on a dit, on a écrit, que mon enseignement n'avait point un caractère médical proprement dit, et que j'avais même transformé ma chaire de médecine en une chaire de physiologie. Tout récemment encore, dans une notice scientifique publiée sur le Collége de France, on caractérise par l'épithète de *physiologiste* le titulaire actuel de la chaire de médecine. En rapportant toutes ces opinions, qui n'ont d'ailleurs rien de malveillant pour moi, je n'ai l'intention de répondre à aucune critique ni de faire entendre aucune récrimination; je veux seulement constater que des médecins ont pensé et pensent encore qu'en développant ici, d'une manière spéciale, des études de physiologie expérimentale, je déroge aux traditions du cours de médecine du Collége de France, dont j'altérerais même la nature. Or, c'est contre cette idée erronée que je m'élève de toutes mes forces. Je soutiens, au contraire, qu'en choisissant pour sujet de mon enseignement la physiologie expérimentale, celle des sciences médicales qui fait aujourd'hui les plus grands progrès, et qui entraîne avec elle dans sa marche les autres parties de la médecine, je me tiens dans le mouvement scientifique du moment et que je reste ainsi dans le rôle et les traditions de ma chaire qui ont toujours été les mêmes à toutes les époques.

Nous devons ici, je n'hésite pas à le dire, considérer la physiologie comme la base de la médecine tout entière, car nous étudions à la fois, sous le nom de physiologie, et les phénomènes de l'organisme normal, et ceux que présente l'organisme sous l'influence de causes mo-

dificatrices, soit physiologiques, soit morbides, soit toxiques. La physiologie est donc pour nous l'étude de l'organisme dans ses états normaux et anormaux, dans ses réactions vis-à-vis des causes excitantes normales, ou morbides, ou toxiques. Nous devons, et c'est ce que nous avons toujours fait jusqu'ici, étudier chaque question au triple point de vue physiologique, pathologique et thérapeutique. C'est ce que nous faisions dernièrement pour la chaleur animale; c'est ce que nous allons faire prochainement pour la fonction glycogénique et le diabète. Nous ne saurions donner ici, au point de vue de la médecine scientifique, une étendue moins considérable au mot *Physiologie;* mais vous comprenez aussi qu'une extension semblable ne saurait lui être accordée, par exemple, dans une Faculté de médecine où le côté de la médecine pratique ou appliquée est nécessairement prédominant.

Pour vous convaincre qu'en faisant de la physiologie, je reste, ainsi que je vous l'ai dit, dans le rôle et les traditions de ma chaire, je vous demanderai la permission de vous parler aujourd'hui de l'enseignement de mes glorieux ancêtres, en jetant en même temps un coup d'œil rapide sur la fondation du Collége de France et sur l'histoire spéciale de la chaire de médecine que j'ai l'honneur d'occuper en ce moment.

De la fondation du Collége de France, je n'aurai que quelques mots à dire, car il faudrait, pour traiter convenablement ce sujet, raconter le grand mouvement des idées qui s'est produit à l'époque de la Renaissance. Qu'il nous suffise de montrer que la création de cet établisse-

ment fut une des premières et des plus éclatantes manifestations du réveil des esprits en Europe.

Depuis longtemps déjà, l'Université, qui devait représenter le progrès des lumières, était tombée au-dessous de sa tâche. Enfermée dans une routine aveugle, elle était devenue une barrière à l'émancipation intellectuelle dont la nécessité se faisait sentir. De plus, son infatuation d'elle-même la rendait incapable de se réformer, impuissante à tirer de son propre sein les éléments de sa régénération. C'est pourquoi on vit s'élever en dehors d'elle, et en quelque sorte contre elle, cette institution du Collége de France qui devait donner satisfaction aux idées nouvelles, aux besoins du temps.

Vers l'an 1500, lorsque l'Université en France s'agitait encore dans les ténèbres de la scholastique qu'Érasme caractérisait d'un mot en l'appelant la *barbarie philosophique*, la rénovation des lettres avait déjà commencé en divers points de l'Europe. La prise de Constantinople par Mahomet II en 1453 avait chassé quelques Grecs, gardiens des trésors de l'antiquité, qui s'étaient répandus dans les pays orientaux, et y avaient revélé leurs chefs-d'œuvre ignorés et leur langue. Emmanuel Chrysoloras vint enseigner à Venise, à Florence, à Rome et à Pavie; il eut pour successeurs ou pour contemporains Georges de Trébizonde, Théodore de Gaze (de Thessalonique), Jean Argyropule de Byzance, Démétrius Chalcondyle, Grégorio Usemas, qui professa en France, et G. Hermonyme de Sparte. Grâce à eux, à leurs leçons, à celles de leurs disciples, il se forma un noyau d'hommes lettrés et instruits, qui étaient vivement affectés de l'i-

gnorance et de l'entêtement de l'Université et qui cherchaient à y porter remède.

Quelques-uns de ces hommes étaient à la cour de François Ier et admis à son amitié. Étienne Poncher, garde des sceaux et évêque de Paris, Pierre du Châtel, l'infatigable et savant Guillaume Budé surtout, remontraient au roi quelle gloire et quel éclat incomparable il jetterait sur son règne s'il consentait à réparer la triste situation des lettres et des sciences.

François Ier, qui aimait les lettres et les sciences et en connaissait le prix, était facilement enclin à suivre ces conseils et fermement décidé à fonder à Paris un collége où l'on pût étaler les richesses de Rome et d'Athènes, et abriter les sciences naissantes.

Les préoccupations politiques et militaires, les agitations et les tracas du gouvernement, la défiance même qu'inspirait la Réforme luthérienne alors à son début, retardèrent l'exécution de ces projets jusqu'au moment où le traité de Cambrai (1529) fut conclu et vint faire trêve au bruit des armes.

Le 1er janvier 1530, le Collége de France fut fondé, sous le nom de *Collége royal* ou *Collége des Trois langues*. Des chaires furent créées pour la langue grecque et la langue hébraïque; la chaire latine fut remplie seulement quatre années plus tard, en 1534. Bientôt après, François Ier instituait des chaires de mathématiques, de philosophie grecque et latine, et une chaire de médecine. Cette première chaire de médecine fut occupée dès l'année 1542 par un de ces nombreux savants étrangers que le roi attirait en France, par le

Florentin Vital Viduro, plus connu sous son nom latiniste de Vidus Vidius.

Les professeurs royaux ou lecteurs royaux (à cause des lectures et interprétations des textes) étaient indépendants de l'Université, entièrement libres du choix de leurs matières, uniquement astreints par le titre de leur chaire. Ils dépendaient du roi seul qui les payait. Leurs leçons étaient gratuites. C'était un enseignement supérieur et libre.

L'Université en prit ombrage; elle commença à susciter à l'institution naissante mille tracasseries, et à lui opposer de graves embarras. La supériorité des talents et la gratuité des leçons des lecteurs royaux firent craindre aux grands-maîtres des colléges que leurs cours ne fussent désertés. De là les plaintes et les procès dont ils fatiguaient le parlement pour arriver à placer le Collége de France dans la dépendance et sous la juridiction de l'Université.

Mais ce n'était pas tout. Le collége de France n'avait pas de demeure, pas de bâtiments, pas de local. François Ier avait bien eu l'intention d'édifier et de construire « un beau et gros collége » sur l'emplacement de l'hôtel de Nesle, où s'élèvent aujourd'hui la Monnaie et le palais de l'Institut. Mais cette bonne volonté était restée stérile. Les professeurs étaient nomades, faisaient leurs cours où ils pouvaient, transportant leurs auditeurs dans toutes les ruelles du quartier latin.

Ils étaient, depuis un temps un peu trop prolongé, dans cette fâcheuse situation, lorsqu'en 1589 ils se décidèrent à porter leurs plaintes jusqu'à Henri IV. Ils

furent fort bien accueillis par le roi, qui les prit en quelque sorte sous sa protection, et leur promit de leur faire bâtir un établissement spécial, avec des appointements fixes. C'est pour cela que Henri IV fut appelé le second fondateur du Collége de France, titre rappelé en tête du programme des cours jusqu'en 1715.

Néanmoins, ce ne fut que sous Louis XIII, en 1610, que fut commencée la construction de l'édifice qui devait abriter les leçons du Collége de France. On acheta, au prix de 5400 livres tournois (43 200 francs de notre monnaie), l'emplacement des deux colléges de Tréguier et de Cambrai et de deux maisons contiguës. Louis XIII posa, en grande pompe, la première pierre du monument. Mais les troubles qui signalèrent sa minorité empêchèrent que l'œuvre fût menée à bien. En 1634, le peu qui était construit, faible ébauche des premiers projets, menaçait ruine, et Grangier disait que le Collége « ressemblait plus à un four à cuire du pain qu'à un temple ». Deux années plus tard, les bâtiments furent enfin livrés aux professeurs, et deux salles de cours ouvertes au public.

Telles sont les circonstances principales qui ont présidé à la fondation du Collége de France. L'histoire de cet établissement important présente beaucoup d'obscurités. M. A. Sédillot, secrétaire du Collége de France, a entrepris de publier une histoire qui comblera cette lacune d'autant plus regrettable qu'il s'agit, comme le dit l'auteur, d'une institution considérée avec raison comme une des gloires de la France. Malheureusement, M. A. Sédillot n'a livré au public que la partie relative

aux chaires d'astronomie, de mathématiques et de physique (1).

Toutefois, on doit reconnaître que, depuis sa création, le Collége de France n'a pas manqué à sa mission. Il s'est constamment complété, amélioré, suivant les progrès des sciences et des lettres, et est devenu un foyer où se trouve l'ensemble des connaissances humaines. Nous pouvons donc dire qu'il justifie sa devise : *Docet omnia.*

Sortons maintenant de ces généralités pour examiner, d'une manière particulière, quel a été le sort de l'enseignement de la médecine, depuis sa fondation jusqu'à nos jours; il a subi des alternatives singulières. Il comporte, il est vrai, aujourd'hui comme au début, une chaire unique, mais dans l'intervalle il y a eu des époques où il remplissait jusqu'à quatre chaires simultanées.

La première chaire est celle que Vidus Vidius avait occupée dès 1542, et dans laquelle Sylvius (Dubois) lui succéda.

Une deuxième chaire fut fondée en 1568, par Charles IX.

En 1574, un troisième professeur est institué par le roi Henri III, pour enseigner la chirurgie au Collége royal.

Enfin, la quatrième chaire date de 1595. Elle est établie par le roi Henri IV pour l'anatomie, la botanique et la pharmacie.

(1) L. Am. Sédillot, *Les professeurs de mathématiques et de physique générale au Collége de France*, avec des notes de B. Boncompagni. Rome, 1869.

Ces quatre chaires paraissent avoir subsisté à peu de chose près avec cette organisation, jusqu'en 1680, du moins si nous en croyons l'abbé Goujet, qui, malgré le désordre et les imperfections de son travail, est à peu près notre seul guide en ces matières (1).

D'abord on voit un grand nombre de médecins, de chirurgiens, d'anatomistes, de botanistes, se succéder comme professeurs dans ces diverses chaires; mais en 1680, une réforme paraît avoir été accomplie, qui a changé les titres des chaires et les a ramenés tous à une dénomination uniforme.

Avant cette modification, de 1542 à 1680, c'est-à-dire dans l'espace de 138 ans, 42 professeurs ont professé la médecine au Collége de France. A partir de 1680 jusqu'en 1756, nous ne trouvons plus qu'une désignation uniforme et commune à toutes les chaires. Elles sont intitulées : chaires de *médecine*, *chirurgie*, *pharmacie et botanique*. Chacune comprend les quatre branches.

Quelques années plus tard, vers 1770, il ne subsistait plus qu'une seule chaire, qui avait repris son titre primitif de chaire *de médecine*. Cela tient à ce que sur les quatre chaires que nous venons de voir, trois furent détournées et transformées au profit de sciences jusqu'à ce moment annexées à la médecine, mais qui acquirent, à partir de là, une influence prépondérante et un développement considérable. Cette création de chaires nouvelles fut une conséquence naturelle de la marche

(1) Goujet, *Mémoire historique et littéraire du Collége royal de France*, par M. l'abbé Cl. P. Goujet. Paris, 1758.

des sciences, qui en avançant se rendent indépendantes et se séparent du tronc commun. C'est ainsi qu'en 1770, l'une des chaires de médecine, celle de Ferrein, fut transformée en chaire d'anatomie, à laquelle fut appelé Portal, et qui subsista jusqu'en 1832 (1). En 1774, la chaire de Bellot, professeur de médecine, devint une chaire de chimie, à laquelle fut appelé Darcet, le père, en 1774; il eut pour successeur Vauquelin, en 1801; Thenard, en 1804; Pelouze, en 1845; Balard, en 1851. Une nouvelle chaire de chimie organique fut créée pour M. Berthelot, en 1865. En 1778, une troisième chaire de médecine devint chaire d'histoire naturelle, et fut occupée par Daubenton, en 1778; par Cuvier, en 1799. A la mort de Cuvier, elle fut divisée en deux chaires : l'une pour l'histoire naturelle des corps inorganiques, occupée par M. Élie de Beaumont depuis 1832, puis aujourd'hui par M. Charles Sainte-Claire Deville; l'autre pour l'histoire naturelle des corps organisés, occupée par Duvernoy, 1837; Flourens, 1856; et aujourd'hui par M. Marey, 1868. La chaire d'embryogénie comparée, créée en 1844 pour M. Coste, peut être regardée comme une subdivision de la chaire de Cuvier, et comme procédant aussi des chaires de médecine : elle est occupée aujourd'hui par M. Balbiani.

En 1776, la quatrième chaire est restée seule à la médecine et a repris son titre primitif : *Chaire de médecine*, qu'elle conserve encore. C'est celle que j'ai

(1) En 1832, cette chaire fut supprimée. En 1875 elle a été rétablie sous le titre de chaire d'*Anatomie générale*, M. Ranvier en a été nommé le titulaire.

l'honneur d'occuper aujourd'hui et dans laquelle m'ont précédé Raulin, 1776 ; Corvisart, 1794 ; Hallé, 1796 ; Laennec, 1822 ; Récamier, 1827 ; Magendie, 1831.

Dans deux tableaux ci-joints nous avons cherché à représenter, dans l'ordre chronologique, la succession des chaires et les professeurs qui les ont occupés (voy. p. 14, 15).

Ainsi, messieurs, vous voyez que je puis compter parmi mes ancêtres, dans mon enseignement au Collége de France, tous les professeurs qui se sont succédé dans la chaire de médecine fondée en 1542 par François I[er], et dans les quatre chaires fondées ultérieurement jusqu'à nos jours. Toutefois les professeurs, qui, depuis 1776, ont occupé cette chaire redevenue unique, doivent être considérés comme mes prédécesseurs les plus directs,

Je n'ai pas l'intention de vous entretenir de tous les hommes qui ont professé la médecine au Collége de France depuis 1542. Je vous demanderai seulement la permission de dire quelques mots de ceux dont les noms plus connus sont parvenus jusqu'à nous, afin que vous puissiez juger, par ces exemples pris en quelque sorte au hasard, de la variété et de la liberté d'allure qu'a présentées, à toutes les époques, l'enseignement de la médecine au Collége de France.

Vidus Vidius (1542), qui fut le premier professeur de médecine au Collége de France, jouissait d'une grande réputation à Florence sa patrie, lorsque François I[er] l'appela à Paris, en 1541, pour y exercer et y enseigner la médecine au Collége de France. A une remar-

1er TABLEAU

Professeurs de *Médecine*, *Chirurgie* et *Anatomie* du COLLÈGE DE FRANCE
DEPUIS SA FONDATION (1530) JUSQU'EN 1680

1re CHAIRE (MÉDECINE) — Fondée par François Ier en 1542.	2e CHAIRE (MÉDECINE) — Fondée par Charles IX en 1568.	3e CHAIRE (CHIRURGIE) — Fondée par Henri III en 1575.	4e CHAIRE (ANATOMIE, BOTANIQUE PHARMACIE) — Fondée par Henri IV en 1595.
Vidus Vidius (1542-1547)			
André Beauvais (1547-1550)			
Jacques du Bois (1550-1555)			
Jacques Goupyl (1555-1564)			
Simon Baudichon (1564-1577)	Louis Duret (1568-1586)	Martin Akakia I (1575-1588)	
Jean le Conte (1577-1585)	Jean Duret (1586-1599)	Jean Martin (1588-1594)	
Jean Fabre (1585-1588)		Pierre Seguin (1594-1599)	
Gourmelen (1588-1594)			Pierre Ponçon (1595-1603)
Simon Piétre (1594-1607)	Pierre Seguin (1599-1618)	Martin Akakia II (1599-1604)	Jean Riolan (1604-1654)
Claude Charles (1607-1624)	Michel Seguin (1618-1623)	E. de la Font (1612-1617)	
Henri Blacuod (1624-1627)	Pierre Seguin (1623-1630)	Réné Chartier (1617-1623)	
Jean Berault (1627-1631)	Claude Seguin (1630-1643)	Jacques Housenot (1620-1643)	
Denys-Bazin (1631-1632)	Jean Chartier (1643-1662)		
Réné Moreau (1632-1656)		Martin Akakia III (1644-1677)	Gui Patin (1654-1672)
Philippe Chartier (1657-1669) (1)			J.-Baptiste Moreau (1671-1680)

(1) Auxquels il faut ajouter sans pouvoir assigner exactement la chaire à laquelle ils ont appartenus : Paul Lemaître 1590-1596; Jacques d'Amboise 1591-1606; Jacques Lotus 1605-1628; Ch. Bouvard 1625-1658; J. de Montreuil 1640-1647; A. Michel Denyau 1668 à 1714 environ; J.-B. Réné Moreau 1677-178. ; François Bougonier 1658-1665; Paul Courtois 1645-1688.

2e TABLEAU

Chaires de *Médecine, Chirurgie, Pharmacie, Botanique* du COLLÉGE DE FRANCE
DEPUIS 1680 JUSQU'A NOS JOURS

1re CHAIRE	2e CHAIRE	3e CHAIRE	4e CHAIRE
André Enguehard (1689-1710) Burette (1710-1747) Bourart (1747-1756) Bellot (1757-1774)	Germain Préaux (1681-1731) J. Baptiste Dubois (1731-1744) P. Isaac Poissonnier (1744-1756)	Joseph Pitton de Tournefort (1703-1708) Et. Franç. Geoffroy (1709-1731) Jean Astruc (1732-1756)	Nicolas Andry (1701-1742) Ferrein (1742-1770) Portal (1770-1832)
DEVIENT CHAIRE DE CHIMIE avec	DEVIENT CHAIRE D'HISTOIRE NATURELLE avec	SEULE CHAIRE DE MÉDECINE qui ait persisté	CHAIRE D'ANATOMIE SUPPRIMÉE EN 1832
Darcet (1774-1801) Vauquelin (1801-1804) Thenard (1804-1845) Pelouze (1845-1851) Balard (1851-1876)	Daubenton (1778-1799) Cuvier (1799-1832) Hist. naturelle des corps inorg.: Élie de Beaumont (1832-1874), Ste-Claire Deville 1875 Hist. naturelle des corps organ.: Duvernoy (1837-1854), Flourens (1856-1869, Marey (1868)	Raulin (1776-1794) Corvisart (1794-1801) Hallé (1801-1822) Laennec (1822-1827) Récamier (1827-1831) Magendie (1831-1855)	
Chimie organique Berthelot 1865	*Embryogénie comparée* Coste (1844-1873) Balbiani 1874	Claude Bernard 1847 (suppléant) 1855 (titulaire)	restituée en 1875 : *Anatomie générale.* Ranvier (1875)

quable habileté pratique il unissait une forte érudition. Il écrivait ses « *Institutions médicales* » en latin et en grec ; il commentait et traduisait les trois premiers livres de la chirurgie d'Hippocrate, — une partie de Galien et d'Oribase. Il s'adonnait également avec ardeur aux études anatomiques, et c'est une de ses découvertes de détail, celle du canal vidien à la base des apophyses ptérygoïdes, qui a sauvé son nom de l'oubli et l'a transmis jusqu'à nous. Après avoir beaucoup voyagé et parcouru l'Europe, Vidius retourna mourir à Pise où l'avait rappelé Cosme de Médicis.

Les hommes de ce temps écrivaient en latin et transformaient ordinairement leur nom en le traduisant dans cette langue. Vidus Vidius s'appelait de son nom italien Vidal Viduro ; Jacques Dubois, qui lui succéda, est plus connu sous l'appellation de Sylvius. Quelquefois même le déguisement allait plus loin et la traduction faisait un véritable jeu de mots. Ainsi les Akakia, qui ont fourni trois générations de chirurgiens professeurs au Collége de France, s'appelaient en français «Malice» : en grécisant leur nom avec un *a* privatif, ils lui ont donné une signification toute contraire, et plus avantageuse à leur gré. Akakia veut dire en effet « sans malice ».

Jacques Dubois (Sylvius), qui occupa en 1547 la succession de Vidius, nous est connu par les découvertes qu'il a faites dans l'anatomie du cerveau. C'était un homme universel qui avait parcouru l'Europe entière, et qui avait enseigné les belles-lettres ainsi que les langues hébraïque, grecque et latine, la mécanique et les mathématiques. Ses cours étaient très-fréquentés :

il comptait autour de lui jusqu'à 4 et 500 disciples assidus. La raison de ce succès était que Sylvius accompagnait ses leçons dogmatiques de démonstrations, de préparations et de dissections. Il mourut en 1555.

Jean Riolan, qui occupa, de 1604 à 1657, la chaire fondée par Henri IV, est un médecin célèbre dans son temps, auquel l'anatomie a les plus grandes obligations. Son nom est encore aujourd'hui attaché à la description des muscles et ligaments styliens, formant ce que l'on appelle « *bouquet de Riolan* ». Pendant plus de 24 ans il continua ses recherches patientes dont les résultats sont consignés dans son *Traité d'anatomie*, et dans son *Ostéologie* en particulier. Il avait, dit un de ses biographes, disséqué plus de 200 corps humains, joignant toujours la théorie à la pratique, l'explication de vive voix aux opérations de la main. On lui doit nombre de publications particulières sur la médecine et la chirurgie. Ses contemporains l'avaient surnommé le « *bouclier de la Faculté* », titre peu glorieux si l'on songe qu'il lui fut acquis pour avoir combattu les découvertes de G. Harvey, d'Aselli et de Pecquet, la circulation du sang, l'existence des lymphatiques et de leur réservoir.

Le célèbre Gui Patin fut le successeur de Riolan (1654-1672). Les ennemis de Gui Patin lui ont reproché, avec raison peut-être, d'avoir eu plus d'esprit que de science et d'avoir fait plus de polémique que de découvertes (1). Il avait commencé par être médecin sans

(1) Voyez Gui Patin, *Lettres*, Nouvelle édition par Reveillé-Parise. Paris, 1846.

clientèle, et il avait dû chercher des ressources complémentaires dans le modeste emploi de correcteur d'imprimerie. C'est en cette qualité qu'il fut distingué par Riolan et qu'il s'attira son amitié. Tel fut le commencement de sa fortune. Il batailla plus tard contre Théophraste Renaudot, le fondateur de la *Gazette de France* et du journalisme en France, contre lequel il soutint l'honneur de l'Université. Mais ses luttes les plus vives, ses écrits les plus sarcastiques furent dirigés contre les partisans de l'antimoine. Les controverses sur les vertus de ce médicament nouveau partageaient les médecins en deux camps; les uns en faisaient une panacée universelle, les autres refusaient au *plomb sacré* la moindre efficacité. Gui Patin était le champion des anti-antimonistes, et en cela il était mal inspiré. Il eut également tort, mais avec toute l'École cette fois, en proscrivant l'usage de la levûre de bière pour la fermentation du pain.

Joseph Pitton de Tournefort, le célèbre botaniste à qui l'on doit la première classification des plantes, appartenait indirectement à la médecine dont il occupa une des chaires de médecine, chirurgie, pharmacie, botanique, au Collége de France, de 1703 à 1708. Le soin de le louer convenablement appartient surtout aux naturalistes. Outre ses thèses, on connaît de lui des travaux de matière médicale : les *Institutions rei herbariæ*, publiées en 1700, et qu'il avait déjà fait paraître en français, six ans auparavant, sous le titre d'*Éléments de botanique* ou *Méthode pour connaître les plantes*. C'est là son ouvrage capital. Il eut à défendre ses idées, non

point contre ses compatriotes qui les adoptèrent entièrement, mais contre les étrangers qui les contestaient et surtout contre le célèbre botaniste anglais, J. Ray. Les *Mémoires de l'Académie des sciences* contiennent un grand nombre des observations qu'il avait recueillies dans ses nombreux voyages. Il avait parcouru, en herborisant, la Provence, la Savoie, le Dauphiné ; puis il était passé en Espagne et en Portugal. Les Alpes, la Hollande, l'Angleterre, avaient été explorées ; mais son expédition la plus considérable fut celle qu'il accomplit dans le Levant, par ordre de Louis XIV, et dont il a laissé une relation étendue. Il menait de front un très-grand nombre d'occupations ; ses recherches, ses leçons et la composition de ses ouvrages ne l'empêchaient pas d'exercer la médecine. Un accident abrégea sa vie déjà compromise par l'excès du travail. Un jour qu'il se rendait à pied à l'Académie, il eut la poitrine violemment pressée contre un mur par l'essieu d'une charrette. Il mourut à cinquante-trois ans, le 28 décembre 1708.

Jean Astruc occupa, en 1732, la chaire de Tournefort. Il s'était acquis une grande réputation comme médecin et comme naturaliste. La liste de ses ouvrages est considérable. En physiologie, il a donné des mémoires sur la motilité et sur la digestion ; en pathologie, sur la peste, sur les maladies épidémiques, sur la petite vérole, sur les maladies vénériennes, sur la laryngite gangréneuse ; il a laissé un *Traité de thérapeutique*, des opuscules philosophiques et historiques, un entre autres dans lequel il examine « par quel mécanisme l'âme exérce ses opérations dans le corps, et dans lequel il conclut que l'acte

du jugement dépend de la mécanique du cerveau par le moyen du ressort de ses fibres. » Cette fécondité toutefois prouve chez lui une grande activité intellectuelle plutôt qu'un véritable esprit d'invention.

Ferrein (1742-1770). Peu de médecins ont joui de plus d'autorité ou d'influence que Ferrein, qui professa au Collége de France la médecine et l'anatomie, de 1742 à 1770. Ses recherches cliniques lui avaient valu une très-grande autorité; il en est resté peu de chose, malgré l'admiration de ses contemporains. Ses cours, dans lesquels il essayait de poser les véritables fondements de la médecine pratique, étaient fort suivis; ils étaient recueillis et répandus dans la France et dans l'Europe entière; l'auditoire du professeur était ainsi élargi sans limite et son enseignement allait lui créer des disciples en Allemagne et en Angleterre, tels que Henckel et Vihell.

Mais les découvertes anatomiques de Ferrein ont eu une valeur plus solide et plus durable, et ce sont elles qui constituent, à nos yeux, ses véritables titres scientifiques. Nous citerons seulement ses études sur les vaisseaux lymphatiques, sur les glandes, sur le rein, sur les cordes vocales, dont il a donné la première description exacte. Néanmoins, beaucoup d'erreurs déparent ces travaux. Ferrein mourut en 1770, après avoir occupé pendant vingt-huit ans sa chaire.

Portal, qui lui succéda, en resta titulaire jusqu'en 1832, c'est-à-dire pendant soixante ans. Ainsi, en quatre-vingt-dix ans, c'est-à-dire dans l'intervalle de près d'un siècle, deux professeurs seulement ont fourni au renouvellement de cet enseignement.

Portal avait vingt-huit ans lorsqu'il fut appelé par son mérite et par les amitiés puissantes qui le soutenaient à recueillir la succession de Ferrein. Au lieu de répéter les leçons banales qui se donnaient partout, il entreprit de rajeunir son enseignement et de faire connaître les recherches qui, à ce moment même, fondaient une nouvelle branche de la médecine, à savoir l'anatomie patho logique. Les travaux de Lieutaud, son maître, et les siens propres, avaient beaucoup contribué aux progrès de cette espèce d'anatomie. La France commençait ainsi à entrer dans une voie où elle s'était laissé devancer par la Suisse, l'Italie et le Danemark. Le médecin danois Thomas Bartholin avait donné l'impulsion première à ce genre d'études; Théophile Bonet, de Genève, et surtout Morgagni, les avaient singulièrement perfectionnées. Les leçons que Portal leur consacra pendant trente années profitèrent à la fois à cette branche naissante, à l'anatomie proprement dite et à la physiologie expérimentale, dont il contribua à répandre le goût, en répétant devant ses auditeurs les expériences de Harvey, Bellini, Haller et Sénac. Il n'entre pas dans notre dessein de passer en revue tous les travaux de Portal : nous nous contentons d'en caractériser la tendance générale, à savoir la précision, la forme expérimentale et sévère, l'éloignement des vaines hypothèses qui, jusqu'à ce moment, s'étaient disputé le domaine médical. Portal a fait des études expérimentales sur l'asphyxie, que j'ai eu l'occasion de citer ici dans un de mes cours (1). Après

(1) Voy. *Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie*. Paris, 1875, page 334.

avoir observé les phénomènes de l'asphyxie chez l'homme, il a cherché à en comprendre le mécanisme, au moyen d'expériences instituées sur des animaux. Plusieurs de ses élèves expérimentateurs, tels que Troja et d'autres, ont porté à l'étranger le goût de la physiologie pathologique, comme l'appelait déjà Portal (1).

Portal est mort en 1832, à l'âge de quatre-vingt-dix ans, ayant professé pendant soixante ans et ayant appartenu soixante ans à l'Académie des sciences, où il avait été admis très-jeune. Il a acquis des titres nombreux à la reconnaissance des médecins : entre autres choses, pour avoir déterminé Louis XVIII à fonder l'Académie de médecine, dont lui-même fut le protecteur et le président perpétuel.

En terminant ce que j'avais à dire sur les professeurs qui ont occupé les quatre chaires simultanées de médecine au Collége de France, je dois rectifier une erreur qui a été souvent commise. On a compté au nombre des professeurs de médecine T. Bosquillon, qui professa au Collége de France vers 1775. Bosquillon était un médecin de l'Hôtel-Dieu ; il a publié des *Commentaires sur Hippocrate*, et il exerçait la médecine pratique. Il est naturel qu'on ait pu le croire professeur de médecine; mais, en réalité, il occupait la chaire de littérature grecque; il avait des connaissances très-spéciales dans la langue grecque; seulement, au lieu de disserter dans son enseignement sur les œuvres d'Homère ou de Pin-

(1) Voy. Antoine Portal, *Mémoires sur la nature et le traitement de plusieurs maladies, avec le Précis des expériences sur les animaux vivants, d'un Cours de physiologie pathologique*. 2 vol. Paris, 1800.

dare, il donnait des commentaires sur les œuvres d'Hippocrate, qui lui étaient plus familières.

Il ne me reste plus, messieurs, pour achever cette revue rétrospective et en tirer l'enseignement qu'elle comporte, qu'à rappeler les noms et les leçons de mes prédécesseurs immédiats dans la chaire de médecine redevenue unique. Ce sont, ainsi que je vous l'ai déjà dit, Raulin, Corvisart, Hallé, Laennec, Récamier et Magendie.

Raulin qui occupa pendant quelques années, à partir de 1776, la position de professeur de médecine, a laissé peu de traces.

Les temps approchaient, du reste, où la désorganisation de l'enseignement public allait avoir un inévitable retentissement sur l'institution ancienne du Collége de France. Le dernier remaniement qu'il avait subi remontait à 1773. Un arrêt du conseil du 20 juin de cette année avait définitivement constitué dix-neuf chaires et fixé leurs attributions. Les bâtiments avaient été achevés, vers cette époque, par l'habile architecte Chalgrin, sous l'impulsion du duc de la Victoire. La nouvelle constitution dura peu : en 1791 elle fit place à une organisation qui devait durer encore moins longtemps. Le Collége de France, depuis sa fondation, avait été régi par les grands aumôniers de France. Le décret du 25 avril 1791 plaçait désormais le Collége dans les attributions du ministère de l'Intérieur, et le célèbre mathématicien-astronome, Lalande, était placé à sa tête avec le titre de doyen et de syndic.

Entre autres réformes, Lalande apporta immédiate-

ment des modifications dans le programme des cours. Le latin est resté, comme on sait, pendant bien longtemps la langue universelle des sciences, et pendant bien plus longtemps encore la langue des écoles. Jusqu'en 1791, époque à laquelle Lalande fut nommé doyen et syndic du Collége de France, le programme des cours se publiait en latin. N'était-il pas bizarre, à propos d'un cours d'éloquence française, de lire sur l'affiche ces mots : « *Gallicarum litterarum professor* ANTONIUS DE COURNAUD, *artem oratoriam apud Gallos exponet.* » Lalande décida que tous les programmes seraient dorénavant rédigés en langue française. De plus, il changea complétement et renversa l'ordre des cours sur le programme. Les cours de langues étaient en tête; il leur substitua les cours des sciences, et plaça l'astronomie en tête, par la raison qu'elle était plus élevée par son objet et son ancienneté.

Mais les événements se précipitaient, entraînant dans leur cours désordonné les choses du passé, bonnes ou mauvaises. La loi du 8 mars 1793 prescrit la vente des établissements d'instruction publique, en faisant espérer une reconstitution plus parfaite dans l'avenir. C'était compromettre le présent en escomptant l'avenir. Cette louable ambition de perfectionner en refaisant de fond en comble revient en réalité à détruire sans remplacer. De même qu'en géologie, les événements ne procèdent point par grands cataclysmes comme on l'avait cru : de même en est-il ailleurs, et la véritable loi des choses est la continuité, et les changements lents plutôt que les soubresauts. Le Collége de France

fut estimé, pour être mis en vente, à 50 000 écus.

Heureusement ces mesures n'eurent pas d'exécution. En 1794, Lalande reprit l'exercice de ses fonctions un moment interrompues, et un de ses premiers soins fut de pourvoir à la vacance de la chaire de médecine, depuis longtemps inoccupée. Corvisart fut nommé pour la remplir. Avec lui s'ouvre la série des professeurs de médecine, assez voisins de notre temps pour que leurs travaux et leur vie nous soient familiers.

Corvisart avait spécialement en vue l'enseignement de la clinique; il avait fait de sa chaire une annexe de son service d'hôpital. Le matin, à la Charité, il soumettait ses malades à une observation sagace et minutieuse : le soir, au Collége de France, il faisait encore de la clinique, quoiqu'à un point de vue plus élevé. Son esprit essentiellement observateur et sûr savait tirer parti des symptômes les plus fugaces, les plus cachés, et les apprécier à leur valeur. Son grand mérite, son œuvre principale est d'avoir perfectionné la méthode d'investigation, l'étude des signes pour améliorer le diagnostic. Il a fait connaître et il a répandu en France la méthode de la percussion, qu'un médecin autrichien, Avenbrugger, de Vienne, avait inventée. Cette supériorité dans le diagnostic que possédait Corvisart faisait l'étonnement de ses contemporains et de Dupuytren lui-même qui en a rendu témoignage. Il s'était formé par une fréquentation assidue des hôpitaux : il avait débuté par être attaché au service des salles avant d'être élève. Quoiqu'il appartînt à une famille aisée, qu'il fût le fils d'un procureur au parlement, des revers de fortune

l'avaient obligé à accepter cette situation humble, qu'une vocation décidée lui faisait trouver plus douce. Le *Traité des maladies du cœur* est son principal titre scientifique ; c'est une œuvre originale qui répandit la lumière sur un sujet jusqu'alors obscur.

Dans les mains de Corvisart, l'enseignement du Collége de France fut un instrument de progrès pour la médecine. Le diagnostic se perfectionna ; des procédés nouveaux en rendirent l'établissement plus précis.

Corvisart mourut en 1821 ; mais depuis vingt ans déjà il avait cessé de professer, et cédé sa chaire à Hallé.

Hallé succéda à Corvisart, au Collége de France, dès l'année 1801 et plus tard à l'Académie de médecine dont il fut le premier président annuel. Quoiqu'il ait exercé la médecine jusqu'à sa mort en 1822, il était plutôt un savant proprement dit qu'un praticien. Peu d'hommes ont possédé une érudition plus étendue et des connaissances aussi approfondies dans toutes les branches des sciences, des lettres et des arts. La tendance encyclopédique de son esprit le détournait par cela même des recherches originales et lui interdisait le rôle d'inventeur. Néanmoins il s'est montré novateur, et il a obéi aux nécessités de son temps, en essayant d'augmenter la part des sciences physiques et chimiques dans la médecine. Les études qui ont rempli toute sa vie et qui représentent sa part de contribution aux progrès de la médecine sont des études d'hygiène publique et privée. Il a laissé un plan célèbre d'un cours d'hygiène sous le titre de *Médecine éclairée par les sciences physiques.*

Il adopta dès ses débuts et propagea la découverte de la vaccine que Jenner venait de révéler en 1776. C'est grâce à lui que la préservation vaccinale fut mise en pratique, non-seulement en France mais dans la Toscane, où il avait accompagné la princesse de Lucques dès 1806; de là elle se répandit dans l'Italie tout entière. Rappelons encore que Hallé est le premier qui ait décrit et nommé l'*anémie*, contre laquelle il a préconisé le fer au lieu des mercuriaux alors en usage. Hallé appartenait à l'Académie des sciences.

Laennec succéda à Hallé en 1822. Avec la même érudition Laennec montre un véritable génie d'invention. Son immortelle découverte de l'auscultation accomplit dans la médecine une révolution profonde. Avenbrugger en 1763 avait proposé une méthode nouvelle pour l'exploration de la poitrine et l'étude des maladies de cette cavité dont le diagnostic était rempli d'incertitude et d'obscurité. Il s'agit de la *Méthode de percussion*, négligée dans l'origine, mais que Corvisart avait bientôt tirée de l'oubli. C'était le premier pas dans la voie où Laennec devait aller si loin. Le fondement de sa découverte se trouve dans son grand mémoire de 1815 sur l'auscultation. Pendant trois années il continue ses recherches; les résultats complets et définitifs furent consignés dans le Traité de l'auscultation paru en 1819. La méthode nouvelle fut universellement adoptée, en France et à l'étranger. Les médecins venaient de l'Allemagne, de l'Angleterre, des États-Unis, pour se former sous la direction du maître. Tel était l'auditoire que Laennec avait autour de sa chaire du Collége de France,

où il avait suppléé Hallé avant de lui succéder. Le 13 août 1826 il s'éteignit emporté par cette maladie qu'il avait tant contribué à faire connaître, par la phthisie.

Comme il arrive à beaucoup d'hommes distingués ou illustres, Laennec affectait d'oublier ou de dédaigner les travaux qui avaient fait sa gloire, et il mettait son orgueil à exceller dans les branches qui n'y avaient contribué qu'accessoirement. Il s'était instruit lui-même dans les langues anciennes, latine et grecque ; et dès sa jeunesse, il avait approfondi les dialectes celtiques où l'on commençait à retrouver dès lors les racines du sanscrit. Sa thèse est un paradoxe d'érudit, qui met en doute l'existence d'Hippocrate ; il prétend que le nom d'Hippocrate n'est probablement qu'un nom générique comme celui des Hercules et des Pharaons. Quoi qu'il en soit de ce petit travers, Laennec est une des plus grandes gloires de la médecine française. Il a éclairé surtout le diagnostic des maladies en leur appliquant des signes physiques et en cherchant à établir un rapport exact entre les symptômes morbides et la lésion anatomique. Il doit sous ce rapport être considéré comme le véritable fondateur du diagnostic anatomo-pathologique qui a acquis une si grande précision dans l'École de Paris.

Nous ne pouvons que mentionner pour mémoire les recherches de Laennec sur les entozoaires, dans lesquelles il a nommé pour la première fois les cysticerques et les acéphalocystes.

Lorsque la mort de Laennec laissa vacante la chaire de médecine, en 1826, l'Académie des sciences et l'as-

semblée des professeurs du Collége présentèrent, pour lui succéder, l'illustre Magendie.

Le gouvernement ne tint aucun compte de cette présentation régulièrement faite, et passant par-dessus les règlements, une ordonnance royale institua M. Récamier professeur sur la simple proposition du ministre de l'intérieur. Cet enseignement n'a pas laissé de traces. Récamier, en effet, était un esprit excessif, mais non un homme scientifique; il s'abandonnait à la fougue d'une imagination ardente, édifiant selon les caprices du moment des théories à la fois brillantes et obscures, dont le désordre n'avait d'égal que leur instabilité. Il jetait, comme de verve, au hasard de sa nature ardente, les hypothèses les plus inconsidérées et les plus étranges. Sa présence au Collége de France n'était qu'un accident, et dura peu. Après les événements de 1830, il refusa le serment, fut déclaré démissionnaire, et jusqu'en 1852, époque de sa mort, il se consacra aux soins de la pratique.

Magendie, nommé professeur en 1832, commença son enseignement au Collége de France, à un moment où il jouissait déjà depuis longtemps d'une réputation universelle, acquise par ses remarquables travaux et la méthode qui y présidait. Il s'était nourri des véritables principes scientifiques dans la fréquentation et le commerce des hommes qui contribuèrent au grand mouvement du commencement de notre siècle, et particulièrement de Laplace, collaborateur de Lavoisier dans ses travaux sur la respiration et sur la chaleur animale.

Magendie peut être regardé comme le véritable

promoteur de l'expérimentation moderne en physiologie et en médecine. A l'époque où il donnait ses cours de physiologie expérimentale, son enseignement était unique. Les théories médicales régnaient en maîtresses non-seulement en France, mais en Europe. Chez nous les idées vitalistes de Bichat, la doctrine dite physiologique de Broussais, le méthodisme de Pinel, la doctrine anatomique et tant d'autres se partageaient les préoccupations. Quant à l'Allemagne, elle était encore plongée dans les nuages d'une philosophie de la nature, qui prétendait créer les sciences *à priori* et contestait les droits de l'expérience. C'est justement contre cette tendance que luttait Magendie dans les science médicales.

L'influence de Magendie s'exerça à la fois par des découvertes et par la direction exclusivement expérimentale de son enseignement. Cette influence de Magendie a porté ses fruits et s'est étendue bien au delà de son pays. Il suffira de rappeler qu'il a eu comme auditeurs et comme élèves la plupart des hommes qui ont porté à l'étranger la méthode expérimentale dans les sciences biologiques; et si aujourd'hui l'enseignement de la physiologie expérimentale est plus développé chez nos voisins; si une impulsion énorme donnée à leurs laboratoires a multiplié les moyens de recherche, et appelé parmi eux une multitude de travailleurs dans le champ de la science physiologique, il ne faut pas oublier que toutes ces créations sont de date récente, et bien postérieures à l'enseignement que Magendie a commencé dès 1818 dans des cours particuliers, et qu'il a ensuite continué au Collége de France.

Je n'ai pas à donner ici la liste des travaux de Magendie (1); il me suffit d'avoir indiqué la tendance scientifique de son enseignement physiologique expérimental dans laquelle j'ai été élevé moi-même.

En 1841, je fus attaché au Collége de France en qualité de préparateur du cours de Magendie; en 1847, je fus appelé à être son suppléant, et à sa mort, en 1855, j'ai été nommé son successeur.

Tel est, messieurs, l'aperçu que je voulais vous donner de l'histoire de la chaire de médecine au Collége de France, depuis sa fondation jusqu'à nos jours. De cette esquisse rapide il se dégage une conclusion évidente. On voit que le rôle du Collége de France n'a pas varié, et que l'enseignement des sciences médicales a été le même à toutes les époques, et toujours conforme à la pensée qui l'a institué. Libre de tout programme et de toute sanction probatoire, il n'a jamais eu pour mission de donner un enseignement dogmatique uniforme. Les sujets ont changé suivant l'époque et selon les questions actuelles qui s'agitaient dans le champ de la médecine. De cette façon, dans la chaire de médecine du Collége de France, toutes les innovations progressistes ou même retardataires ont trouvé le moyen de se produire. La recherche ardente de la vérité a pu parfois, sans doute, s'y trouver mêlée d'un peu d'erreur. Sylvius, il est vrai, y a combattu Vésale; Riolan y a attaqué les découvertes de Harvey et d'Aselli; Gui Patin y a tonné contre l'antimoine; mais, d'un autre côté, nous citerons, pour ne

(1) Voyez, pour l'énumération des travaux de Magendie, mes *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. Paris, 1857, p. 1.

parler que de ceux qui sont plus récents : Ferrein, Astruc, Portal, Corvisart, Laennec, Magendie, qui ont illustré leur enseignement par des découvertes d'un grand éclat et aussi par le développement des doctrines les plus fécondes et les plus brillantes. Dans Portal, l'anatomie pathologique, science naissante, a son représentant; avec Corvisart, les progrès du diagnostic suivent ceux de la clinique; Hallé représente la tendance envahissante et si utile des sciences physiques dans la médecine; Laennec, les développements de l'anatomie pathologique avec la séméiotique; Magendie apporte la physiologie expérimentale, satisfaisant ainsi aux besoins de la médecine, et rallumant d'une manière définitive le flambeau expérimental qui doit l'éclairer désormais.

Notre seule tradition au Collége de France doit être la tradition du progrès. Le but unique que nous devons nous efforcer d'atteindre est de concourir dans la mesure de nos forces à la fondation de la médecine scientifique, en cultivant et en développant la partie de la science qui aujourd'hui est le plus utile à son avancement. Or, nous vous avons déjà dit que nous avons la conviction profonde que le moyen le plus sûr de hâter de nos jours l'avénement de la médecine scientifique c'est de poser les bases de la physiologie, sur lesquelles la médecine scientifique doit nécessairement s'élever. Je vous demanderai la permission de développer et de démontrer devant vous, dans la séance prochaine, cette proposition fondamentale.

DEUXIÈME LEÇON

Sommaire : Conditions de la médecine scientifique. — Pratique et théorie. — Certitude des sciences expérimentales. — La médecine pratique peut et doit acquérir ce degré de certitude. — Part qui revient au Collége de France dans l'histoire de la médecine expérimentale. — La médecine et la physiologie. — La physiologie expérimentale. — Esprit et tendance de l'enseignement de la médecine au Collége de France.

Messieurs,

La médecine scientifique ne peut se constituer définitivement que par la physiologie, et le problème physiologique contient aujourd'hui le problème médical tout entier. C'est là une vérité essentielle, capitale, à laquelle j'attache la plus grande importance. Voilà longtemps déjà que je l'ai pressentie; l'expérience, la réflexion, le développement de la science, n'ont cessé de m'affermir dans ma conviction. Il faut avant tout travailler à fonder la physiologie, sur laquelle la médecine se fonde elle-même. Cette proposition nous indique la route à suivre, elle trace un programme à nos efforts et les dirige tous vers le développement de la médecine expérimentale.

Je suis, vous le savez, loin de considérer la physiologie, avec certains médecins, comme une branche accessoire des études médicales, comme une sorte de complément des études anatomiques dont elle semble corriger l'aridité, comme un auxiliaire de la médecine, une annexe qu'on pourrait appeler son luxe. En réalité,

elle ne s'en distingue pas ; en tant que science de la vie, la physiologie fait corps avec la médecine même.

Quoique cette intimité de la science médicale avec la science physiologique soit reconnue par beaucoup de médecins éminents, elle n'a cependant pas frappé avec assez de force tous les esprits de notre temps. Bien des médecins continuent encore à chercher l'avancement de la médecine dans ce qu'ils appellent les voies traditionnelles. Mais la science vraie ne saurait se faire par tradition, elle avance par des métamorphoses et des progrès successifs. La médecine clinique ou la médecine d'observation est cultivée depuis des siècles; elle s'est développée, perfectionnée longtemps : aujourd'hui c'est une mine qui a donné sur beaucoup de points tout ce qu'elle contenait de richesses ; on n'y trouverait plus que des branches épuisées si la physiologie, en s'y greffant, ne renouvelait leur fécondité. En un mot, si la médecine, à l'aide de l'observation clinique, nous fait connaître les formes diverses des phénomènes morbides, elle ne saurait nous les expliquer et nous en donner la raison ; l'expérimentation seule peut aller plus loin et achever le développement scientifique de la médecine en s'éclairant du flambeau de la physiologie elle-même. Conçoit-on, en effet, qu'il soit possible de comprendre le trouble ou l'état morbide d'un phénomène vital quelconque si l'on n'en connaît préalablement le mécanisme normal et régulier ?

Il me semble qu'il suffit de mettre ces propositions en lumière pour en voir éclater l'évidence. Je vais donc m'efforcer, dans cette leçon, de préciser ma pensée sous

toutes ses faces en lui donnant les développements nécessaires pour en bien faire comprendre le sens et l'étendue.

D'abord, qu'entendons-nous par *médecine scientifique?*

Nous voulons désigner par là une médecine dans laquelle la pratique se déduira avec certitude de la théorie. N'est-ce pas là d'ailleurs le caractère de toutes les sciences faites : savoir, c'est pouvoir. La connaissance dans les sciences expérimentales a pour sanction la puissance. Le physicien et le chimiste dirigent à leur gré tous les phénomènes naturels dont ils connaissent les conditions d'existence ; dans ces sciences la pratique se déduit toujours rigoureusement de la théorie.

La médecine est encore loin de ce degré de perfection. Trouverait-on aujourd'hui un seul médecin raisonnable et instruit osant dire qu'il prévoit d'une manière certaine la marche et l'issue d'une maladie ou l'effet d'un remède? La médecine pratique n'a encore pour guide qu'un empirisme de tradition. Sans doute, on a ainsi appris que, dans des cas donnés, certaines pratiques ou certains médicaments sont utiles ; mais au fond la médecine clinique tâtonne et marche dans l'obscurité.

Néanmoins, si grande est la tendance de l'esprit humain à expliquer ce qu'il observe, que les médecins cliniciens ne peuvent s'empêcher d'émettre, chacun à sa manière, des hypothèses, qu'ils décorent à tort du nom de théorie, pour se rendre compte de ce qu'ils font et se dissimuler leur ignorance. Mais à chaque instant

l'expérience vient leur rappeler que la médecine n'est pas encore une science, car leur pratique médicale incertaine ne saurait se déduire sûrement d'une théorie vraie et acceptée de tous.

Cependant la science médicale pourra acquérir la certitude de toutes les autres sciences expérimentales; mais c'est à la condition que l'observation clinique remonte expérimentalement, par la physiologie, aux causes immédiates des phénomènes de la santé et de la maladie, aussi loin que peut être poussée la recherche des causes prochaines, et qu'elle donne, de l'action des agents normaux et anormaux (médicaments), une explication physiologique expérimentale d'où se déduiront rigoureusement toutes les applications médicales pratiques à l'hygiène et à la thérapeutique.

Tel est le but vers lequel tendent nos efforts. Mais pourrons-nous jamais l'atteindre? Parviendrons-nous jamais à voir la médecine constituée comme une science expérimentale exacte et sûre dans son action, ou ne serait-ce là qu'une illusion, une louable utopie?

Parmi les médecins, il en est encore qui soutiennent que la médecine n'est pas une science, mais un *art* (art de guérir) ; voulant exprimer par là sans doute, que dans la médecine comme dans l'art, la personnalité joue un grand rôle, tandis que dans la science faite tout devient impersonnel et se réduit à une formule que tous peuvent appliquer avec certitude. — Je ne conteste pas que, dans la médecine à l'état d'empirisme, les qualités personnelles du médecin n'aient une grande influence ; mais ce que je nie c'est la similitude de la médecine

avec un art. En effet, qu'est-ce qu'un artiste ? un créateur. Il imagine, exécute et crée une œuvre d'art : une statue, un tableau, un poëme. Le médecin artiste ne crée rien, et ne laisse aucune œuvre d'art, à moins d'appliquer ce titre à la guérison du malade. Mais quand le malade meurt, est-ce également son œuvre? Et quand il guérit, peut-il distinguer sa part de celle de la nature ?

D'autres médecins admettent que la médecine est bien une science, mais seulement une demi-science, qui ne peut prétendre à la rigueur des sciences exactes. D'après Cabanis, la médecine ne sera jamais qu'une *science conjecturale*. Trousseau professait que la médecine devait se borner à être un *empirisme rationnel*, et je connais des médecins praticiens, éminents et très-réputés, qui sont du même avis. Ils croient que la recherche de l'explication scientifique des phénomènes morbides ne peut conduire à rien pour la pratique ; suivant eux, il suffit de constater que, dans une maladie donnée, tel remède déterminé est utile, et ils soutiennent qu'on y arrive par la seule observation des faits coordonnés à l'aide de la statistique.

Je n'ai pas besoin de dire que je ne partage aucune de ces manières de voir. Elles s'expliquent par le sentiment de chacun sur l'état actuel de la médecine. Mes convictions sont depuis longtemps arrêtées, j'ai foi dans l'avenir de la médecine et je pense qu'à son jour et à son heure elle atteindra l'état scientifique, avec un déterminisme aussi rigoureux que celui des sciences des corps bruts : la vie n'apporte aucune restriction à ces

conclusions, sur lesquelles je n'insisterai pas, les ayant déjà développées ailleurs (1).

L'empirisme médical actuel, loin d'ébranler mes convictions à l'égard de l'avenir scientifique de la médecine, ne fait au contraire que les corroborer. Dans toutes les sciences, sans exception, la pratique empirique précède nécessairement la théorie rationnelle et certaine. « La médecine pratique est née de la nécessité », a dit Baglivi. Nulle part, en effet, la nécessité pratique ne s'est imposée plus impérieusement qu'en médecine. Devant l'homme souffrant ou malade, devant le blessé, il ne s'agit pas de méditer sur le problème de la souffrance ou de la maladie. Il faut agir, il faut secourir : l'urgence est là.

Le caractère de nécessité qui a présidé à la naissance de la médecine n'a pas cessé d'en dominer le développement. L'empirisme a fourni des armes au médecin : l'observation clinique lui a appris à les employer avec discernement. C'est pourquoi la médecine a dû se faire d'abord dans l'hôpital.

Permettez-moi un rapprochement qui fixera mieux vos idées. La chimie s'est faite dans les usines, dans les ateliers, longtemps avant de se créer dans les laboratoires : elle a marché empiriquement avant de procéder scientifiquement. Mais enfin, un jour est venu où elle a pu se dégager de ses préoccupations purement empiriques et se constituer comme science pure, où elle est sortie de la fabrique pour entrer dans le laboratoire. En

(1) Voy. *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Paris, 1865.

paraissant s'éloigner de la pratique, elle y revenait cependant par la voie la plus féconde : les applications de la science pure ont été innombrables ; les merveilles de l'industrie moderne en font foi.

Ainsi en est-il de la médecine. Riche des faits acquis à l'hôpital, elle peut maintenant le quitter pour aller dans le laboratoire. En prenant la forme de médecine physiologique expérimentale, elle devient science pure. Soyez sûrs que, plus tard, les applications ne seront ni moins étendues, ni moins merveilleuses que dans les sciences physico-chimiques. La médecine scientifique ne s'écarte donc du malade qu'en apparence et pour y revenir avec des armes plus efficaces.

Vous le voyez, messieurs, je ne viens point vous dire : la médecine scientifique expérimentale est une science constituée que je vais vous enseigner. Je désire seulement vous prouver qu'elle existera et que le temps est venu de s'efforcer de la créer. Je comprends sa nécessité, j'ai le sentiment de son opportunité, et c'est pour rester dans le rôle et la tradition de l'enseignement de ma chaire au Collége de France que je vous demande de concourir ensemble à la fondation de cette médecine expérimentale de l'avenir.

J'arrive maintenant à cette autre proposition, que, la physiologie servant de base à la science médicale, il est urgent de travailler à son développement si l'on veut constituer la médecine scientifique elle-même.

Dire que la médecine doit être fondée sur la physiologie et que la pathologie n'est que la physiologie troublée, ce n'est, en réalité, avancer rien de nouveau. De

tout temps, cette idée se retrouve en médecine. Depuis Hippocrate, depuis Galien, les opinions médicales ont toujours été en corrélation plus ou moins étroite avec les opinions physiologiques. Les découvertes des grands expérimentateurs, de Harvey, de de Graaf, d'Aselli, de Pecquet, etc., ont servi de fondement à des théories médicales plus ou moins célèbres.

Plus près de nous, Broussais a voulu exprimer la nécessité de relier les manifestations de l'état normal à celles de l'état morbide, en créant pour cela le nom de *médecine physiologique*. Mais il l'a compromis en l'appliquant à un système tout aussi hypothétique que ceux qui l'avaient précédé. Broussais prenait, en effet, un système de physiologie pour base d'un système de médecine. Or, nous n'admettons pas de système *à priori*, pas plus en physiologie qu'en médecine; nous ne reconnaissons comme science que la physiologie expérimentale, et la médecine expérimentale fondée sur elle. L'une et l'autre s'établissent par l'observation et l'expérience; elles marchent lentement, sûrement, allant de faits en faits, ne prétendant pas illuminer la science entière d'un seul coup, mais l'éclairer successivement dans chacune de ses parties à mesure que les recherches s'étendent et que les faits se multiplient.

Ceci nous amène à revendiquer, pour la chaire de médecine du Collége de France, la part légitime qui lui revient dans l'histoire de la médecine expérimentale. Il y a un siècle environ, brillaient Haller, Spallanzani, Fontana. A cette époque, Portal cultivait ici la physiologie expérimentale; il faisait des cours dans lesquels

il cherchait à expliquer le mécanisme des maladies de l'homme par des expériences faites sur des animaux vivants (1). Mais cette tentative de Portal, comme celles de beaucoup d'autres médecins expérimentateurs qui l'avaient précédé, fut éphémère; le temps n'était pas encore venu et le terrain n'était pas encore convenablement préparé. C'est seulement un demi-siècle plus tard que Magendie fonda l'enseignement expérimental de la médecine dans sa chaire du Collége de France; il y existe encore et il s'y perpétue. Aujourd'hui, l'introduction de l'expérimentation en médecine est un fait définitivement accompli. A l'étranger comme en France, c'est partout la direction dominante. Les systèmes de médecine ont fait leur temps et il n'est plus à craindre qu'ils reviennent interrompre, comme cela est arrivé si souvent, l'essor de la méthode expérimentale appliquée à l'investigation des phénomènes de la vie. On peut donc dire que la médecine expérimentale est définitivement entrée dans sa voie; mais elle ne vient que d'y entrer.

Là comme ailleurs, le progrès n'a pas lieu sans lutte; les opinions anciennes, quoique vaincues, ont parfois une agonie vivace, entretenue par les excès même des idées nouvelles. Pour le moment, la médecine est dans une période de transition. La médecine traditionnelle perd ses soutiens, tandis que la médecine expérimentale entraîne toute la jeunesse avec elle; elle gagne chaque

(1) Voy. : *Lettre de M. Collomb, étudiant en médecine à l'Université de Paris, à M. Collomb, médecin à Lyon, sur un cours de physiologie expérimentale, fait cette année* 1771, *au Collége de France par M. Portal.* Nouvelle édition, revue et augmentée d'après d'autres cours de physiologie du citoyen Portal, par le citoyen N..., l'un de ses disciples.

jour du terrain et se fondera, en dépit de ses détracteurs et malgré les excès de ses partisans trop ardents.

Certains médecins, hommes éminents d'ailleurs, mais nourris dans d'autres idées ou placés à un autre point de vue, ne veulent pas entendre parler de ce qu'ils appellent l'intrusion de la physiologie dans la médecine. Sans aller aussi loin que Rivière, de Montpellier, — qui déjà au siècle dernier proclamait l'inutilité médicale de la physiologie en disant que la découverte de la circulation n'avait jamais servi à la guérison des fièvres, et que c'était là tout au plus une curiosité zoologique, — ils pensent que la physiologie est un simple ornement de la pathologie et de la clinique, mais qu'au fond elle ne peut pas expliquer la maladie. Les médecins dont nous parlons ne reconnaissent de légitime que la clinique, avec l'empirisme traditionnel comme instrument. Ils ne croient pas à la médecine physiologique en principe; ils lui reprochent même de vouloir supprimer la clinique et de chercher à substituer le laboratoire à l'hôpital.

Ce reproche, qui m'a souvent été adressé comme à d'autres physiologistes, est, je dois l'avouer, bien étrange : supprimer la clinique ou diminuer son importance est une idée qui jamais n'a pu germer dans un esprit raisonnable. La clinique est l'observation du malade; la supprimer serait supprimer le malade dans les préoccupations du médecin; ce serait supprimer la médecine elle-même. Je suppose ici la connaissance du malade à tous ceux qui m'écoutent, et la clinique leur est dans tous les cas beaucoup plus familière que la physiologie. La médecine expérimentale ne saurait donc

rejeter la clinique; elle s'appuie sur elle, au contraire, puisque les faits cliniques sont les objets mêmes de ses explications et de ses investigations expérimentales. En un mot, dans la médecine expérimentale la clinique conserve toute sa valeur, mais non pas une valeur exclusive.

Un autre genre de reproche que les détracteurs de la physiologie adressent à la médecine expérimentale, c'est son impuissance. « En quoi donc, disent-ils, la physiologie a-t-elle servi la médecine, où sont donc les remèdes qu'elle a trouvés? Quelle maladie est-elle parvenue à guérir? Toutes les conquêtes médicales utiles viennent de la clinique et de l'empirisme thérapeutique, etc. »

Au moment où les sciences pures se sont constituées, quand la chimie et la physique, sortant de l'empirisme, se sont fondées scientifiquement, si l'on avait contesté leur utilité, si on leur avait demandé : « Qu'avez-vous fait? Où sont vos fruits? » leur embarras eût été grand. Et cependant ne devaient-elles pas rendre les plus grands services ?

A ceux qui nous demandent ce qu'a produit la médecine expérimentale, nous sommes donc fondés à répondre qu'elle est née à peine, qu'elle se constitue. A ceux qui ne veulent rien comprendre en dehors de l'application pratique immédiate, nous rappellerons le mot de Franklin : A quoi sert un enfant qui vient de naître, si ce n'est à devenir un homme. Repousser systématiquement la médecine expérimentale, ce serait méconnaître l'évolution naturelle de l'esprit humain dans toutes les sciences. Sans doute, nos mains sont vides

aujourd'hui, mais notre bouche peut être pleine de légitimes promesses pour l'avenir.

Mais n'exagérons rien : si nous signalons aujourd'hui la médecine expérimentale comme la seule voie du progrès scientifique à suivre, nous reconnaissons que dans la pratique elle ne peut pas encore remplacer l'empirisme, qu'elle ne le détrônera que peu à peu. La médecine expérimentale se constituera lentement, ne s'éclairera que successivement, en résolvant d'abord les problèmes les plus simples, pour attaquer ensuite les plus complexes. Lors même que cette science nous aurait donné les théories les plus lumineuses pour expliquer certains points, elle ne serait pas achevée pour cela ; elle sera toujours en voie de construction, comme le sont toutes les sciences expérimentales. Nous devons donc aller patiemment et lentement dans nos explications, comme le fait la nature elle-même dans son évolution.

Aussi je ne saurais approuver l'empressement de certains adeptes trop radicaux de la médecine expérimentale, qui ne rencontrent aucune difficulté, qui ne sont jamais pris au dépourvu pour expliquer physiologiquement les symptômes morbides ou les effets des médications les plus diverses. C'est là une tendance explicative louable, mais excessive, qui expose à bien des mécomptes et peut compromettre la science même qu'on croit servir.

Les actes morbides ayant un degré de complexité de plus que les actes normaux, il était indispensable que ceux-ci soient bien connus pour servir de base aux expli-

cations des premiers. Or, comment ne pas reconnaître que la physiologie, malgré les progrès immenses qu'elle a réalisés depuis un quart de siècle, est encore bien imparfaite? Non-seulement beaucoup de phémonènes physiologiques sont encore à l'étude, mais une foule de fonctions normales nous sont absolument inconnues. Si certains groupes de maladies, comme les fièvres éruptives, paraissent aujourd'hui échapper aux explications physiologiques, c'est que les fonctions physiologiques correspondantes ne nous ont point encore été révélées. Mais les maladies n'étant que des troubles fonctionnels, il ne peut exister une seule maladie sans une fonction normale correspondante.

Le premier obstacle à l'avancement de la médecine expérimentale est donc l'état peu avancé de la physiologie expérimentale. Les médecins physiologistes, qui n'ont pas fait de la physiologie l'objet spécial de leurs études, ne sont peut-être pas assez pénétrés de cette vérité, et c'est ainsi qu'il leur arrive souvent de fonder des explications pathologiques sur des données physiologiques encore insuffisantes ou contestables.

Ces considérations m'amènent naturellement à vous parler de l'état actuel de la physiologie expérimentale et de la manière dont il faut la concevoir en tant que science servant de base à la pathologie et à la thérapeutique. Non-seulement la physiologie expérimentale n'est pas une science faite, mais son objet et ses limites ne sont pas même bien définis. Il y a peu de temps qu'on a la conception claire du problème physiologique tel qu'il doit être posé en biologie.

Trois périodes se présentent dans l'évolution de la science physiologique. D'abord, on a cherché grossièrement à déterminer l'usage de chaque partie du corps, à l'aide de soustraction d'organes, de mutilations diverses; on espérait même ainsi trouver où était le siége de la vie. On fait encore usage aujourd'hui de la même méthode d'investigation; mais on va plus loin. Haller, Bichat surtout, ayant montré que la cause des phénomènes de la vie réside dans les tissus eux-mêmes, on a cherché à localiser les propriétés vitales dans chacun de ces tissus. On pouvait croire alors que le but était atteint. Mais, de nos jours, l'histologie nous a appris que ces tissus sont eux-mêmes constitués par des éléments organiques ayant leur vie propre, leur évolution distincte et leurs propriétés spéciales. Il faut donc poursuivre jusque dans l'élément du muscle, jusque dans la cellule glandulaire, jusque dans le tube nerveux, la manifestation élémentaire, irréductible, qui, en s'ajoutant à des manifestations congénères, produit l'effet total, *contraction*, *sécrétion*, *innervation*, et finalement l'ensemble des phénomènes de la vie de l'individu.

Dès 1855, j'ai insisté sur cette nécessité de porter le problème physiologique, pathologique et thérapeutique dans les éléments mêmes de l'organisme (1); de même qu'en chimie, on remonte toujours aux propriétés des éléments pour expliquer les phénomènes des corps complexes. Quoique la physiologie des organes et des tissus laisse encore beaucoup à désirer, c'est cependant vers

(1) Cl. Bernard, *Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses*, 1855. — *Leçons de pathologie expérimentale*, publiées en français en 1872.

la physiologie des éléments que doivent tendre tous nos efforts, parce que c'est là que se trouve la limite de nos connaissances et la solution réellement scientifique des problèmes de la vie.

La limite de nos connaissances est la même dans les phénomènes de la nature vivante que dans ceux de la nature inanimée. Elle est atteinte lorsque nous avons saisi l'élément simple, dont nous pouvons faire dériver les manifestations phénoménales et les modifier en agissant sur cet éléments même. J'ai déjà à diverses reprises développé ce sujet devant vous; pour prouver que la médecine et la physiologie, en remontant à la cause immédiate ou à la condition élémentaire des phénomènes, peuvent arriver à la rigueur et à l'exactitude des autres sciences expérimentales, j'ai rappelé souvent l'exemple de la guérison aujourd'hui si rapide de la gale, qui est devenue un fait rigoureux et constant, et l'explication de l'asphyxie par le charbon, dont on peut maintenant ramener tous les phénomènes variés au fait élémentaire d'une combinaison définie de l'oxyde de carbone avec l'hémoglobine du sang, etc.

Il faut donc toujours descendre dans la physiologie élémentaire, dans la physiologie histologique. L'histologie, c'est-à-dire l'étude des tissus et des éléments anatomiques, doit désormais servir de base aux études physiologiques. Les vivisections, l'histologie, aidées des sciences physico-chimiques, sont nécessaires à l'œuvre du physiologiste. C'est pour cela que les instituts physiologiques réunissent les trois ordres de recherches.

Ces instituts auraient dû depuis longtemps être fondés

en France, dans la patrie de Lavoisier, Bichat et Magendie, les trois promoteurs principaux de la physiologie moderne. Cependant, l'étranger nous a précédés dans le développement et la culture de cette science expérimentale, dont nous avions eu l'initiative et que nous avons laissée si longtemps dans l'abandon (1). Depuis quelques années, le gouvernement a senti la nécessité d'intervenir et de relever l'enseignement supérieur des sciences. J'ai eu la satisfaction d'obtenir cette année (2), de M. le ministre de l'Instruction publique, la création d'un laboratoire d'histologie normale et pathologique que je réclamais depuis longtemps pour la chaire de médecine du Collége de France. Un de mes collaborateurs, M. L. Ranvier, qui a acquis dans cette branche une expérience étendue et une réputation méritée par des travaux importants et un entier dévouement à la science, aide de ses conseils et de ses leçons un grand nombre de jeunes médecins qui viennent étudier dans ce laboratoire et s'initier aux principes de la médecine expérimentale ou scientifique. J'ai non-seulement l'espoir, mais la conviction qu'il sortira de là une pépinière de médecins faisant le plus grand honneur à l'enseignement de la chaire de médecine du Collége de France.

Cependant, il ne faut pas oublier que toutes ces sciences, considérées par rapport au concours qu'elles prê-

(1) Voyez mon rapport au ministre de l'instruction publique sur la *physiologie générale*. Imprimerie impériale, 1867, librairie Hachette, 1873.

(2) En 1873. — Depuis que cette leçon a été professée, une chaire d'anatomie générale (1875) a été créée pour M. Ranvier, ou, pour mieux dire, on a rétabli la chaire supprimée à la mort de Portal. (Voy. tableau II, p. 15).

tent à la médecine physiologique expérimentale, doivent être regardées chacune individuellement, non comme un but, mais comme un moyen d'arriver à la connaissance de l'être vivant. Le vrai et unique problème, c'est la vie et la connaissance de ses manifestations à l'état normal et à l'état pathologique. L'histologie n'est au fond que l'anatomie portée dans les éléments de l'organisme; elle serait complétement stérile si elle n'était sans cesse fécondée et dirigée par l'observation et l'expérimentation sur le vivant. Depuis bien longtemps, j'ai insisté sur cette impuissance de l'anatomie cadavérique réduite à elle-même. Pour les organes au sujet desquels l'expérimentation physiologique ne nous a rien dit encore, comme la rate, le corps thyroïde, les capsules surrénales, etc., l'histologie reste tout à fait muette.

En d'autres termes, c'est toujours l'observation des phénomènes vitaux qui est la source première et féconde de nos connaissances, que ce soit une observation faite spontanément ou provoquée par les artifices de l'expérimentation. Les connaissances anatomiques et chimico-physiques interviennent ensuite pour localiser et expliquer les phénomènes, mais non pour les constater primitivement.

On voit qu'ici, au Collége de France, je considère l'histologie, non comme une science isolée, mais comme un élément de progrès pour la médecine scientifique ou expérimentale. C'est seulement dans la physiologie expérimentale histologique que se trouve la solution du triple problème physiologique, pathologique et thérapeutique. C'est là qu'il faut placer à la fois la physiolo-

gie générale, la pathologie générale et la thérapeutique générale. Dans toutes les sciences, la généralisation étant la synthèse, cette généralisation ne peut arriver qu'après une analyse complète qui nous ait fait descendre jusqu'aux éléments mêmes des phénomènes. Toutes les généralités qu'on peut faire en dehors de là ne constituent que des vues plus ou moins vagues quelque ingénieuses qu'elles soient.

En résumé, au Collége de France, l'enseignement de la médecine, pour répondre à son but essentiellement scientifique, doit se préoccuper exclusivement aujourd'hui de l'avancement de la physiologie, et particulièrement de la physiologie histologique, parce qu'elle seule peut nous dévoiler la cause immédiate des phénomènes de la vie, soit à l'état normal, soit à l'état pathologique.

Le corollaire direct de cette conclusion générale, c'est qu'à côté des médecins il faut développer surtout des physiologistes purs, qui mettront la physiologie au premier rang dans leurs préoccupations scientifiques. Permettez-moi d'entrer, à ce propos, dans quelques éclaircissements, parce que je tiens à ce que vous saisissiez exactement ma pensée sur se sujet assez délicat.

Les diverses catégories des sciences ne sont que des problèmes différents distingués dans l'ensemble de nos connaissances, et que nous avons séparés en raison de la faiblesse de notre esprit. Mais ces divisions n'existent réellement pas dans la nature où tout se tient d'une manière indissoluble. Un homme de sciences digne de ce nom ne saurait se restreindre d'une façon absolue à une seule science. En général, il n'en cultive qu'une

seule, mais il connaît les sciences voisines de celles qu'il a choisie pour sujet de ses études. Il y a donc à distinguer, chez un savant, la science dans laquelle il est maître, qui est pour lui un but, et les sciences collatérales, moyens ou instruments dont il se sert pour faire avancer sa science favorite.

Aujourd'hui le temps des encyclopédistes est passé, et s'il faut avoir des notions sur l'ensemble des sciences, il est nécessaire que chacun choisisse son lot dans le champ scientifique, s'il veut y faire des découvertes utiles à l'humanité.

Je me suis expliqué ailleurs (1) sur la question de savoir si la physiologie existe comme science distincte et forme réellement une branche spéciale de la biologie. Je n'y reviendrai pas ici. Je dirai seulement que pour certains médecins la physiologie n'est qu'un compartiment de la science médicale; de sorte que le médecin serait nécessairement un physiologiste, tandis que le physiologiste ne serait qu'un fragment de médecin. Mais, à ce titre, le médecin, pour être complet, devrait aussi être à la fois chirurgien, pharmacien botaniste, zoologiste, etc., car il lui faut posséder l'ensemble de ces connaissances pour être un médecin véritablement instruit. Si autrefois, dans la chaire de médecine, au Collége de France, toutes ces sciences étaient réunies dans une seule chaire de *médecine*, *chirurgie*, *pharmacie*, *botanique*, nous avons vu qu'à la fin du siècle dernier ces sciences se sont séparées, et que la chaire de médecine s'est subdivisée en chaires de chimie, d'ana-

(1) Voyez mon *Rapport sur la physiologie générale*. 1867.

tomie, d'histoire naturelle des corps inorganiques et des corps organisés, enfin d'embryogénie, etc. Eh bien ! il en a été de même de la physiologie. Cette science, pendant longtemps confondue avec l'anatomie, et enseignée en même temps dans des chaires *d'anatomie et de physiologie*, en est aujourd'hui tout à fait séparée. C'est seulement depuis vingt-cinq ans que cette séparation s'est effectuée d'une manière complète à cause des progrès considérables de la physiologie. Aujourd'hui, en Allemagne, en Danemark, en Suède, en Italie, il ne reste plus une seule chaire d'anatomie et de physiologie réunies ; partout la physiologie a été séparée de l'anatomie dans sa culture et dans son enseignement, dans ses moyens d'investigations et ses laboratoires (1). Elle a, en un mot, acquis la situation d'une science indépendante, au même titre que la physique et la chimie, dans l'ordre des sciences inorganiques.

Le progrès a donc amené la division du travail scientifique, et quoiqu'en théorie la physiologie et la médecine soient intimement unies, il faut, au point de vue de la culture de la science, séparer le physiologiste du médecin. La médecine, à proprement parler, est la science de la maladie ; la physiologie est la science de la vie. Cette dernière science est donc beaucoup plus générale que la première. C'est pourquoi la physiologie doit être la base scientifique de la médecine. Le *médecin* est celui qui étudie l'homme malade et se sert de la physiologie pour éclairer et faire avancer la science de la

(1) Voyez *Revue des cours scientifiques*, tome VII, Cours de médecine expérimentale au Collége de France.

maladie. Le *physiologiste* est celui qui étudie la science de la vie et cherche à y faire rentrer la science des maladies. Le physiologiste se place au point de vue de la théorie pure et se désintéresse de la pratique immédiate, quoiqu'il cherche à la servir et à la rendre scientifique. Le médecin, au contraire, se préoccupe surtout de l'application et cherche à la rendre scientifique en l'appuyant sur des données physiologiques,

Dans les sciences, c'est toujours la théorie qui éclaire la pratique et lui donne la puissance. Il en sera de même pour la médecine; elle ne pourra se constituer comme science aujourd'hui que par les physiologistes. Dans les hôpitaux, au lit du malade, il y aura toujours assez de médecins pour perfectionner le diagnostic et faire avancer les études cliniques. Ce qu'il faut maintenant ce sont des physiologistes qui nous dévoilent des phénomènes physiologiques nouveaux, et jettent la lumière sur les obscurités encore si profondes de la pathologie.

En conséquence, je conclus que dans la chaire de médecine scientifique, au Collége de France, il faut en ce moment un *physiologiste*, c'est-à-dire un professeur qui mette au premier rang de ses préoccupations l'avancement de la physiologie, c'est dans cette voie que je m'efforce de marcher depuis vingt-cinq ans.

Mais ce n'est pas seulement à l'enseignement du Collége de France que j'applique ces idées, je les porte naturellement, comme des convictions inséparables de mes actes, dans les corps savants auxquels j'ai l'honneur d'appartenir.

A l'Académie des sciences, il y a une section de mé-

decine et de chirurgie, composée de six membres. Or, je pense qu'à l'Académie des sciences, le sanctuaire des sciences pures, la physiologie, en tant que base scientifique de la médecine, doit avoir sa place bien marquée. Dans une discussion récente, j'ai eu la satisfaction de me trouver d'accord en ce point avec un membre illustre de la section. « J'ai passé ma vie au lit des malades, disait M. Andral devant l'Académie avec sa grande autorité, et après avoir épuisé tous les moyens d'information que peuvent fournir les études cliniques, je dois déclarer que ce n'est qu'à l'aide de l'expérimentation physiologique que nous pouvons aller au delà et pénétrer dans l'organisme où se trouvent cachés les éléments du problème médical que nous poursuivons.» — Il est impossible de résumer plus clairement l'état de la question, qui peut se traduire ainsi : la clinique indique le problème, mais c'est à la physiologie de le poursuivre et de le résoudre, en revenant se retremper sans cesse dans l'observation clinique pour ne pas s'égarer.

A l'Académie de médecine, où la médecine pratique doit avoir une beaucoup plus large part, je pense également que la physiologie pure doit y être représentée, surtout dans la section *spéciale de physiologie*.

Vous connaissez, maintenant, messieurs, quelles sont mes convictions scientifiques, et vous comprenez quelle sera la direction de mon enseignement. Dans la prochaine séance, je vous exposerai le programme de notre cours, et vous verrez que j'ai choisi pour cette année un sujet d'études propre à démontrer par des faits les idées générales que je viens d'exposer devant vous.

LEÇONS

SUR

LE DIABÈTE

PREMIÈRE LEÇON

Sommaire : Etude clinique et physiologique du diabète. — Définition et classifications des différentes formes du *diabète.* — Définition du *diabète* par ses symptômes extérieurs; incertitude de l'anatomie pathologique. — Tous ces symptômes, dits morbides, ne sont en réalité que des phénomènes physiologiques plus ou moins exagérés. — De la glycosurie. — — Influence du système nerveux. — Présence du sucre dans l'urine et dans les diverses sécrétions des diabétiques.

Messieurs,

Le sujet de *médecine expérimentale* que nous avons choisi pour cette année est l'étude physiologique et pathologique du diabète. La raison qui a déterminé notre choix est facile à pressentir : cette question est une de celles où l'on peut suivre de la manière la plus frappante l'alliance intime de la physiologie et de la pathologie. Ici, le problème pathologique se trouvera singulièrement éclairé par les connaissances physiologiques; et nous pouvons dire d'avance que si le problème pathologique offre encore des obscurités, c'est précisément parce que le problème physiologique n'est pas entièrement résolu. Le simple bon sens indique, en effet, que si l'on connaît complétement un phénomène physiolo-

gique on doit être à même de rendre raison de tous les troubles qu'il peut subir à l'état pathologique : physiologie et pathologie se confondent et sont au fond une seule et même chose.

Dans le langage médical ordinaire, le diabète est ce qu'on appelle une forme morbide ; selon nous, dans le langage physiologique, il serait plus exact de dire que le diabète est le dérangement d'une fonction dont nous aurons d'abord à préciser l'état normal. J'admets, en effet, vous le savez, que toute affection morbide, quelle qu'elle soit, correspond toujours à une fonction physiologique détournée et changée de quelque manière ; en d'autres termes, toute maladie a une fonction normale correspondante dont elle n'est qu'une expression troublée, exagérée, amoindrie ou annulée. Si nous ne pouvons pas aujourd'hui expliquer tous les phénomènes des maladies, c'est que la physiologie n'est pas encore assez avancée et qu'il y a encore une foule de fonctions normales qui nous sont inconnues.

Cette façon de voir n'est pas conforme à celle de la majorité des pathologistes. Le plus grand nombre, en effet, accordent à la maladie une sorte d'invidualité, de personnalité extra-physiologique, qui viendrait s'ajouter à l'organisme et qui aurait ses lois propres indépendantes des lois physiologiques.

Un auteur a défini la maladie « une fonction qui conduit à la mort », par opposition à une fonction normale qui entretient la vie. Je n'ai pas besoin de dire que cette définition de la maladie me paraît une pure fantaisie. Toutes les fonctions ont pour objet l'entretien de la vie

et tendent constamment à rétablir l'état physiologique quand il est troublé. Cette tendance persiste dans tous les états morbides, et c'est elle qui constituait déjà pour Hippocrate la force médicatrice de la nature.

Ce n'est pas ici le lieu de nous étendre longuement sur la définition de la maladie en général. Nous avons voulu seulement indiquer une conception qui nous servira de guide dans les études qui vont suivre. Nous considérons ici, je le répète, la maladie comme une simple perturbation fonctionnelle qui, à notre point de vue, n'a rien d'extra-physiologique. Ce qui n'empêche pas qu'elle ne revête des caractères qui lui sont propres en suivant une marche qui retrace l'évolution progressive ou régressive de l'élément ou des éléments organiques atteints.

Quoi qu'il en soit de ces questions sur lesquelles nous reviendrons peut-être ailleurs, prenons les choses comme elles sont dans l'histoire de la science, et disons que d'abord on a considéré toutes les maladies comme des espèces d'êtres morbides distincts (entités morbides). Aussi, les médecins nosologistes ont-ils voulu les classer comme des objets d'histoire naturelle, comme des êtres vivants, comme des plantes ou des animaux.

Or, dans quelle place a-t-on mis le diabète?

Il est incontestable que le diabète a été très-anciennement connu. S'il n'en est pas fait mention dans Hippocrate, si l'on n'en trouve que des traces douteuses dans Galien, on sait que leurs successeurs l'ont signalé et qu'Arétée en particulier l'a décrit.

Willis, médecin anglais, qui vivait au commencement

du XVII[e] siècle, passe pour avoir le premier reconnu la qualité douce et sucrée des urines.

Sauvage (1) place le diabète dans sa *neuvième classe* des flux ou maladies évacuatoires (*fluxus seu morbi evacuatorii*), et dans l'ordre troisième des flux séreux (*seri fluxus*).

Sauvage examine ensuite les espèces diverses que présente le diabète, et il considère :

1° *Le diabète légitime* ou vrai flux simple, caractérisé par une énorme augmentation de l'évacuation urinaire dans laquelle la graisse et la chair se fondent. Dans l'état normal ou de santé, il faut, dit Sauvage, qu'une moitié des liquides ingérés s'échappe à travers la peau, par la transpiration cutanée, et que l'autre moitié disparaisse par les urines. La perturbation de cette proportion nécessaire entraîne l'état morbide.

2° *Le diabète anglais*. Dans celui-là, on observe la même disproportion dans l'évacuation urinaire, mais de plus on constate dans l'urine la présence d'une matière sucrée. C'est le diabète proprement dit, le diabète sucré, le diabète méliturique.

3° *Le diabète hystérique*. Écoulement exagéré d'urine familier aux femmes hystériques que la colère transporte.

4° *Diabète artificiel* (*diabetes artificialis de liene*). Malpighi avait observé qu'un chien auquel il avait lié les

(1) Sauvage, *Nosologie méthodique ou distribution des maladies en classes, en genres et en espèces, suivant la méthode des Botanistes*, huit volumes, Lyon, 1772.

vaisseaux de la rate urine plus fréquemment qu'à l'ordinaire.

5° *Diabète du vin* (*diabetes a vino*) causé par l'abus du vin.

6° *Diabète arthritique goutteux* (*diabetes arthriticus*) coïncidant avec une goutte invétérée.

7° *Diabète fiévreux* (*diabetes febricosus de Sydenham*). Il survient dans la fièvre tierce et chez des vieillards affaiblis mal à propos par les saignées et les purgations, etc.

Cullen plaçait le diabète dans la classe des *affections spasmodiques sans fièvres* (névroses) et dans la section des altérations spasmodiques des fonctions naturelles, entre la diarrhée ou le dévoiement et l'hystérie; c'est une sorte de diarrhée urinaire. Cullen n'admet que deux espèces de diabètes idiopathiques : 1° le diabète mielleux; 2° le diabète insipide.

Pinel, qui avait résumé le rôle du médecin dans cette phrase : « Une maladie étant donnée, trouver sa place dans un cadre nosologique », et qui poussait l'amour de la nosologie si loin qu'il ne donnait aucun médicament à ses malades pour ne pas troubler les caractères réguliers de la maladie qu'il voulait classer, Pinel se trouva fort embarrassé quand il arriva au diabète; aussi l'a-t-il classé avec les maladies litigieuses dans le groupe qualifié de « *Incertæ sedis;* » c'est-à-dire dont la position est incertaine. Il imitait en cela de Jussieu qui, dans sa classification des plantes, avait réservé une catégorie de ce nom pour les cas douteux.

Au commencement de ce siècle, Nicolas et Gueude-

ville ayant regardé, à l'exemple de Rollo (1), le diabète comme une déviation de la fonction digestive, l'ont appelé *phthisurie sucrée* et l'ont défini : *une consomption entretenue par une déviation spasmodique et continuelle des sucs nutritifs non animalisés sur l'organe urinaire* (2).

Les classifications nosologiques n'avaient d'abord fait intervenir que les caractères extérieurs révélés par la simple observation. Mais déjà les préoccupations de la doctrine organique s'imposaient aux médecins, et l'on cherchait à déterminer quel organe intérieur de l'économie était atteint et altéré. Les sciences naturelles avaient d'ailleurs subi une évolution pareille; après Linné qui n'observait que les traits extérieurs de l'être, d'autres naturalistes et surtout Cuvier en étaient venus aux caractères tirés de l'organisation proprement dite. On s'est donc demandé quel était l'organe malade dans chaque maladie afin de la classer, en conséquence, suivant la lésion anatomique.

C'est alors qu'apparaissent les médecins organiciens ou anatomo-pathologistes qui se préoccupent tout particulièrement du diagnostic du siége. Et, sous ce rapport, j'en ai connu qui étaient aussi exclusifs que Pinel et qui cherchaient, « une maladie étant donnée, à déterminer pendant la vie les vrais caractères anatomo-

(1) John Rolfo, *Traité du diabète, des affections gastriques et des maladies qui en dépendent*, traduit de l'anglais par le citoyen Alyon, avec des notes du citoyen Fouscroy. Paris, AN VI.

(2) Nicolas et Gueudeville, *Recherches et expériences médicales et chimiques sur le diabète sucré de la phtysurie sucrée*, lues à l'Institut national dans la séance du 14 fructidor et suivantes de l'an X. Paris, an XI-1803.

pathologiques de l'organe lésé, et à les vérifier par l'ouverture du cadavre. »

Toutefois, relativement au diabète, les médecins anatomo-pathologistes se sont trouvés aussi embarrassés que les médecins nosologistes qui les avaient précédés.

Les autopsies n'ont donné, en effet, que des résultats très-contradictoires relativement au siége du diabète. Aussi les cliniciens modernes ne sont-ils pas d'accord sur la localisation de cette affection. On a tour à tour signalé des hypertrophies ou des altérations du foie, des reins, de l'estomac, l'atrophie du pancréas, etc.

Rayer, après d'autres, classait le diabète dans les maladies des reins (1). M. Piorry, qui a inventé une nomenclature des maladies d'après leurs altérations anatomiques caractéristiques, appelle le diabète une *saccharurocrée* ou une *saccharurocrinie*, ce qui ne dit rien sur la lésion anatomique précise.

D'autres médecins ont placé le diabète parmi les maladies du sang. Un auteur anglais, M. H. Bennett, soutient cette opinion (2).

En résumé, nous ne pouvons donc aujourd'hui définir et caractériser le diabète par aucune lésion anatomique indiquant d'une manière certaine l'organe atteint dans cette affection. C'est cependant le but qu'il faut atteindre si l'on veut connaître la nature de la maladie. Dans toutes les sciences naturelles (géologie, botanique, zoologie), on a commencé par classer

(1) Rayer, *Traité des maladies des reins*. Paris, 1839-1841.

(2) Bennett, *Leçons cliniques sur les principes et la pratique de la médecine*. Paris, 1873.

les objets d'après les caractères extérieurs, puis on a pénétré plus avant dans les profondeurs de l'organisme. Or, je pense que les classifications anatomiques en médecine ne doivent pas non plus s'arrêter aux organes, mais descendre jusqu'aux éléments de ces organes.

On aura atteint le but lorsqu'on possédera une nosologie ou une nomenclature des maladies fondées sur l'histologie elle-même; car, ainsi que je vous l'ai déjà dit, c'est toujours à l'élément organique qu'il faut arriver si l'on veut saisir le problème vital, physiologique, pathologique et thérapeutique.

Pour le moment, les médecins en sont réduits à donner du diabète une simple définition symptomatologique; ils ne peuvent rattacher la maladie à aucune lésion organique constante. C'est à une modification de l'urine qu'il faut s'en référer. D'autre part, les éléments de l'urine ne sont pas formés par le rein; ce n'est donc pas à cet organe qu'il faut rattacher la lésion. L'élément organique atteint est encore indéterminé.

Les modifications de la sécrétion urinaire consistent dans des changements, soit de quantité, soit de qualité de ses principes. Toutefois, on a aujourd'hui beaucoup restreint le nombre des diabètes admis par les anciens. Le diabète insipide de Cullen ou *polyurie* simple, le diabète goutteux de Sauvage avec excès d'urée ou *azoturie*, etc., ne sont pas rangés au nombre des diabètes proprement dits. On exige aujourd'hui, pour caractériser le diabète, la présence du sucre dans l'urine. Cependant la plupart des médecins admettent que la présence du sucre dans l'urine, ou *glycosurie*, ne suffi-

rait pas pour caractériser le diabète; ils distinguent le diabète réel de la glycosurie, admettant que la glycosurie peut se rencontrer en dehors de l'état diabétique, mais que l'état diabétique ne peut cependant pas exister sans glycosurie. Nous reviendrons plus tard sur cette distinction. Nous nous bornerons à dire, pour le moment, qu'elle ne repose, en réalité, que sur la séparation que l'on croit devoir faire entre l'état physiologique et l'état pathologique, distinction fondée sur notre ignorance de la physiologie et qui disparaît de plus en plus à mesure que cette science fait de nouveaux progrès.

Quant à nous, nous dirons, pour définir le diabète, que cette maladie consiste en un trouble de nutrition que nous essayerons de déterminer plus tard, mais qui est caractérisé par l'élimination d'une quantité plus ou moins considérable de matière sucrée.

Cette définition provisoire est très-insuffisante; car c'est à la cause organique élémentaire qu'il nous faudra remonter pour caractériser véritablement la maladie.

Un autre point important sur lequel je désire appeler votre attention en terminant, c'est la nature *apyrétique* du diabète. Beaucoup de médecins nosologistes, vous le savez, ont divisé les maladies en deux grands groupes : les *pyrexies*, maladies avec fièvre, les *apyrexies*, maladies sans accompagnement fébrile. Le diabète est dans cette dernière catégorie de maladies. Je dirai même que pour être diabétique, il faut n'avoir pas d'autre maladie; il faut se bien porter. La nutrition n'est pas arrêtée dans le diabète; elle est exagérée. Dans les pyrexies, l'assimilation nutritive, au contraire, est arrêtée, suspendue;

aussi le diabète, disparaît-il momentanément dans les pyrexies intercurrentes, comme les médecins le savent très-bien. De même, dans le traitement du diabète, on peut parfois se tromper sur les effets d'un médicament qui fait disparaître le sucre par une altération de la nutrition. Nous aurons d'ailleurs à revenir ultérieurement sur toutes ces questions que je ne fais qu'indiquer ici d'une manière générale.

Ainsi, je le répète, il n'est pas possible aujourd'hui de caractériser le diabète par une lésion organique précise et nous en sommes réduits à le définir par ses symptômes extérieurs.

Les symptômes fondamentaux du diabète, disent les cliniciens, sont au nombre de cinq, savoir: l'augmentation de la sécrétion urinaire ou *polyurie;* la modification de composition des urines, consistant dans la présence du sucre, c'est la *glycosurie* ou *méliturie;* l'augmentation de la soif ou *polydipsie;* l'augmentation de la faim ou *polyphagie*. Enfin, les anciens auteurs signalaient déjà une émaciation rapide, amenant la consomption ou *autophagie.*

C'est tantôt l'un, tantôt l'autre de ces symptômes qui a attiré l'attention des médecins. Les uns ont été frappés de la surabondance de la sécrétion urinaire; ils ont appelé la maladie un flux d'urine (*flux diarrhœa urinæ*). D'autres ont remarqué surtout la présence du sucre, la méliturie ou la glycosurie. D'autres enfin ont attaché la plus grande importance à l'amaigrissement, à la déchéance rapide de l'organisme, à la consomption qui semblait le miner. Ainsi, Nicolas et Gueudeville ont-ils appelé le diabète « phtysurie sucrée ».

Suivant qu'on avait accordé la prééminence à tel ou tel symptôme on s'était trouvé entraîné à étendre le nombre des maladies groupées sous le nom commun de diabète à toutes les affections présentant en commun ce même symptôme. Pour ceux qui attachaient la plus grande importance à l'augmentation des urines, il y avait un grand nombre de diabètes, parce que la polyurie est fréquente : ceux qui s'attachaient surtout aux altérations qualitatives de la sécrétion urinaire envisagèrent comme un diabète véritable l'affection qui correspond à l'augmentation de l'urée, ou azoturie, et qui n'est autre chose que le diabète goutteux de Sauvage, etc.

Ici je veux vous montrer simplement que tous les symptômes précédents, qu'on appelle morbides, ne sont en réalité que des phénomènes physiologiques plus ou moins exagérés, et qu'au fond il n'y en a aucun qui ait été réellement créé par ce qu'on pourrait appeler l'état morbide.

Nous avons déjà insisté sur cette vérité qui n'est généralement pas bien comprise. Nous avons dit bien souvent qu'il n'y avait pas de distinction réelle à établir entre la physiologie normale et la physiologie pathologique. L'une et l'autre étudient des phénomènes qui obéissent aux mêmes lois.

L'étude du diabète mettra particulièrement en lumière cette vérité. En effet, le diabète est caractérisé par les symptômes suivants : polyurie, polydipsie, polyphagie, autophagie et glycosurie. Aucun de ces symptômes, je le répète, n'est, à proprement parler, un phénomène nouveau, étranger à l'état normal, aucun

n'est une production spontanée de la maladie. Tous, au contraire, préexistent, sauf leur intensité, qui varie à l'état normal et à l'état de maladie.

La *polydipsie* et la *polyphagie*. La soif et l'appétit sont des phénomènes normaux physiologiques qui ne sont ici qu'exagérés.

La *polyurie*. L'excrétion urinaire est également un phénomène normal qui n'est ici qu'exagéré et devenu plus intense.

L'*autophagie*, poussée dans le diabète au point d'entraîner la consomption, n'est elle-même qu'un état physiologique quand elle est maintenue dans de justes limites. On sait, en effet que l'homme et les animaux consomment leur propre substance et qu'ils se nourrissent, en réalité, aux dépens de leurs tissus. Au premier abord, on pourrait être tenté de croire que les aliments servent directement à la nutrition ; mais en descendant plus profondément dans l'étude du processus nutritif, on ne tarde pas à s'apercevoir que les choses se passent tout autrement. Les matériaux réparateurs ne sont mis en œuvre et ne remplissent leur rôle de reconstituants des différents tissus usés, de rénovateurs des organes, qu'après avoir été préalablement incorporés au sang et avoir servi à former des réserves nutritives qui sont ensuite dépensées pour les besoins de la nutrition. C'est donc véritablement aux dépens de sa substance, par une réelle autophagie, que l'animal s'entretient et fournit aux échanges nutritifs. Nous nous mangeons nous-mêmes, ou, autrement dit, nous dépensons les réserves nutritives que notre organisme a préparées

d'avance. Tantôt nous dépensons au delà des réserves, il y a émaciation, ou nous dépensons trop peu, et il y a obésité.

Lorsque ce fait de l'autophagie, qui a ses racines dans les conditions ordinaires de la vie, sort des proportions qui lui sont assignées, alors il devient apparent d'inaperçu qu'il était antérieurement ; c'est ce qui arrive dans le diabète. Encore faut-il noter qu'il ne constitue point un symptôme constant de cette maladie, mais seulement un caractère des cas les plus graves. Il arrive en effet souvent qu'il ne dépasse point les oscillations physiologiques qui lui sont fixées ou qu'il les dépasse de trop peu pour mériter sérieuse attention.

La *glycosurie*, c'est-à-dire la présence du sucre dans l'urine, paraîtrait finalement le seul phénomène extra-physiologique ou morbide, le signe caractéristique de l'état maladif, le symptôme pathognomonique et vraiment nouveau qui ferait de la maladie quelque chose d'essentiellement différent de l'état normal.

Eh bien ! j'espère vous démontrer que la glycosurie elle-même est un phénomène physiologique qui, à l'état normal, reste larvé et inaperçu, mais qui en s'exagérant devient apparent. Elle ne se crée pas de toutes pièces par une influence morbide extra-physiologique.

En examinant attentivement le fond des choses, on reconnaîtra que, dans chaque maladie, il y a un point de départ ; il y a un symptôme essentiel et initial qui a entraîné tous les autres. La maladie est une fonction qui se dérange, un mécanisme qui se détraque : il y a un premier rouage qui se brise ou qui se disloque,

et les autres pièces enchaînées au jeu de la première cessent à leur tour de fonctionner régulièrement. Mais, je le répète, on ne peut rien trouver dans ce désordre qui soit réellement étranger au mécanisme lui-même, qui soit d'autre essence que lui.

Ainsi, dans une maladie, il faut chercher le premier symptôme de dérangement, qui est la clef de tous les autres. Il faut remonter à ce premier symptôme et à sa cause immédiate si l'on veut avoir la filiation physiologique des phénomèmes.

Appliquant ces considérations au diabète, nous serons amenés à nous demander si l'élément essentiel de la maladie est la production du sucre, si le symptôme le plus important est la glycosurie. Nous avons déjà dit, à ce sujet, que la glycosurie n'était pas une manifestation essentielle du diabète, qu'il pouvait y avoir glycosurie sans diabète. On a distingué des malades glycosuriques et des malades diabétiques.

Cette distinction serait fondée sur ce fait que certains individus peuvent présenter de la glycosurie passagère sans offrir les autres caractères du diabète. Or, comme la définition de la maladie réside, dit-on, dans la réunion des symptômes, et qu'ici il n'existe qu'un symptôme, on ne peut appliquer à la partie la dénomination de diabète qui convient au tout. On l'appelle simplement glycosurie. Tel est le raisonnement.

Mais cette différenciation est plus apparente que réelle. Il serait bien difficile d'établir où finit la glycosurie, où commence le diabète véritable. La vérité est que les symptômes qui font cortége à la glycosurie peu-

vent être atténués et rester à peu près inappréciables ; que d'autres fois ils sont plus marqués et que leur intensité peut aller croissant jusqu'à atteindre son complet épanouissement dans le diabète mortel. On conçoit, d'après cela, que les cas de glycosurie simple et passagère devront être plus bénins, et les cas de diabète confirmé plus sévères. Cette remarque est d'accord avec la clinique aussi bien qu'avec la physiologie.

Par ces considérations, la glycosurie nous semble être le signe fondamental et pathognomonique du diabète. Nous reconnaissons toutefois que ce n'est là qu'un symptôme et non la maladie elle-même; mais il en donne souvent le degré. La glycosurie fugace et peu intense caractérise le diabète léger; la glycosurie intense, accompagnée de son cortége de symptômes, marque un diabète de plus en plus grave.

Je reviens à mon point de départ, la glycosurie : ce symptôme caractéristique, est-il d'essence morbide, sans racines dans l'état ordinaire? En aucune façon. Ce qui est vrai de la polyurie, de la polydipsie, de la polyphagie, de l'autophagie, est également vrai de la glycosurie. On peut dire qu'à l'état normal il existe dans certains cas du sucre dans les urines, et que cette quantité, compatible avec la santé quand elle est modérée, devient une cause de maladie quand elle dépasse le niveau ordinaire. Cela vérifie notre principe que l'état pathologique n'est jamais qu'un trouble, une exagération d'un phénomène physiologique ; qu'en un mot, l'état physiologique contient l'état pathologique sous forme larvée.

Cette glycosurie, en quelque sorte normale, que les réactifs les plus délicats mettent en évidence, était inconnue des premiers médecins qui se sont occupés du diabète : ils ne reconnaissaient le sucre que lorsqu'il existait en quantité très-considérable. Aussi, croyaient-ils la maladie très-rare, tandis qu'elle est très-fréquente ; toujours mortelle, tandis qu'elle est le plus fréquemment peu grave et souvent susceptible de guérison.

Nous pouvons dire que nous sommes tous plus ou moins diabétiques : l'organisme renferme cette maladie comme toutes les autres à l'état de germe. J'ai montré autrefois que le fœtus dans le sein maternel est fortement diabétique (1). Après la naissance, le sucre disparaît des urines ; mais alors un grand nombre de circonstances physiologiques l'y font reparaître. Supposons, par exemple, qu'on exagère l'absorption intestinale ; qu'un homme, qu'un animal ait été laissé à jeun pendant quelque temps et qu'on leur fasse prendre subitement un bon repas, dans lequel se rencontreront des aliments féculents ou sucrés en grande abondance ; alors de la glycose apparaîtra dans la sécrétion urinaire quelque temps après le repas. Ce fait se produit d'ailleurs chez les malades du diabète ; quelques heures après les repas, on voit chez eux la quantité de sucre des urines subir une augmentation constante qui est sous l'influence de la digestion.

La glycosurie et la polyurie peuvent encore apparaître comme conséquence d'une exagération des fonctions

(1) *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, t. XXXI, p. 959

digestives ou absorbantes du canal intestinal. Sauvage avait déjà remarqué une espèce de diabète qui se produit chez les buveurs, le diabète *a vino* ou diabète du vin. Il survient surtout chez les individus qui consomment une grande quantité de vin doux ou de vin nouveau : quelquefois ce diabète reste léger et guérit bientôt, d'autres fois, il prend un caractère de gravité, et il a pu même conduire à la mort. L'usage du cidre, de la bière, sous certaines conditions, entraîne les mêmes conséquences. Le fait n'avait point échappé à Nicolas et Gueudeville, qui en avaient été fréquemment témoins dans le pays où ils exerçaient, en Normandie. Schmidt (de Dorpat) cite, lui aussi, le fait d'un brasseur qui avait vu ses chevaux devenir diabétiques en les nourrissant de certains résidus de sa fabrique.

Ces exemples et beaucoup d'autres que l'on pourrait y ajouter établissent donc que la glycosurie et la polyurie peuvent se rencontrer dans de simples conditions exagérées d'alimentation.

Le système nerveux a aussi une influence très-marquée sur la glycosurie. On a observé depuis longtemps que les personnes nerveuses deviennent glycosuriques pour un rien. J'ai visité autrefois, avec M. Rayer, un malade dont la glycosurie avait été accidentelle avant de devenir persistante et avérée. Les ébranlements nerveux, les mouvements d'humeur, les accès de colère, provoquaient chez ce malade inévitablement l'apparition d'une certaine quantité de matière sucrée. Chomel, guidé par la connaissance de ces faits, avait admis un diabète intermittent, mais la plupart des médecins ne

portent le diagnostic diabète que lorsque cet état intermittent devient permanent.

Ainsi, en elle-même, l'existence du sucre dans les urines ne constitue pas le diabète. C'est la proportion de cette matière qui en fait l'importance. Si la production sucrée dépasse les oscillations physiologiques ordinaires, l'état maladif est constitué. Cette disproportion, cette désharmonie, ce trouble de l'équilibre physiologique, cette perturbation fonctionnelle, voilà ce qui constitue la maladie. Ce n'est point l'apparition du sucre, puisque cette substance n'est pas nouvelle : c'est la proportion dans laquelle elle se manifeste qui constitue le véritable caractère morbide. La maladie est une disproportion, une altération des rapports harmoniques des fonctions de l'économie, se liant, bien entendu, d'une manière constante avec une lésion organique : car nous ne sommes pas de ceux qui admettent des *lésions fonctionnelles* ou des *lésions de propriétés* vitales sans altération matérielle. Ce sont là des opinions surannées et complétement antiscientifiques.

Chez les diabétiques, la présence du sucre se constate non-seulement dans l'urine, mais aussi dans d'autres sécrétions ou émonctoires. Le sucre a été constaté dans la sueur, dans les liquides stomacaux à la suite de vomissements, dans les expectorations bronchiques ; mais je n'en ai jamais trouvé dans la salive ni dans les larmes. Nous verrons plus tard qu'en injectant du sucre en grande proportion dans le sang des animaux, il ne passe pas non plus dans la salive, ni dans le suc pancréatique, ni dans les larmes.

Si le débordement du sucre dans l'urine ou dans d'autres liquides excrétés est le symptôme essentiel du diabète, il ne faudrait cependant pas croire que la disparition ou l'absence de ce symptôme annonce la guérison ou la cessation du diabète. Nous avons déjà dit que chez les diabétiques la disparition du sucre trahit souvent l'entrée en scène de quelque affection intercurrente. Loin d'être une amélioration, elle est une aggravation, car la cause du diabète n'a pas disparu, et il est venu s'adjoindre à elle un auxiliaire dans l'œuvre de destruction de l'organisme. Lorsque, comme cela se voit souvent, la phthisie vient terminer la série des désordres et amène la conclusion mortelle, le diabète, cause réelle du mal, est dissimulé. Il n'y a plus de sucre, et des médecins inexpérimentés auraient pu croire que le patient était guéri de cette maladie qui le tue.

Les médicaments produisent quelquefois un effet analogue en apportant des troubles morbides dans l'organisme. Lugol, ancien médecin à l'hôpital Saint-Louis, avait préconisé l'usage de l'iode dans un grand nombre de maladies. L'iode parut réussir à Lugol dans certains cas de diabète : le sucre diminuait ou disparaissait. Toute médication énergique, quelle qu'elle soit, produit le même effet passager, mais ne guérit pas le mal. Il ne faudrait pas substitüer une maladie à l'autre, mais remonter à la cause qui exagère la formation du sucre, et en la modérant ramener l'équilibre troublé de la fonction.

Vous le voyez, messieurs, la symptomatologie du dia-

bète présente ce fait singulier et en apparence paradoxal que la disparition de la glycosurie, symptôme caractéristique, peut être à la fois un signe de guérison et à la fois un signe d'aggravation et un pronostic de mort.

DEUXIÈME LEÇON

Sommaire : Pathogénie du diabète ; anciennes théories. — Cullen ; Rollo ; Nicolas et Gueudeville ; Bouchardat ; Mialhe. — Découverte de la glycogenèse animale. — Etudes cliniques et études de laboratoire. — Médecine empirique. — De la statistique en médecine. — Empirisme dans le traitement du diabète. — Définition du problème physiologique relatif au diabète.

Messieurs,

Après avoir observé et défini les symptômes principaux du diabète, on a essayé d'en donner une explication. C'est toujours ainsi que l'esprit humain procède ; il observe, puis veut expliquer. Les médecins qui ont tenté cette œuvre ne possédaient pas tous les éléments pour la mener à bien. Il faut qu'à l'observation faite au lit du malade s'ajoute l'analyse expérimentale de la maladie faite dans le laboratoire. C'est pourquoi toutes les explications pathogéniques données par les cliniciens ne furent d'abord que des hypothèses physiologiques sur lesquelles ils fondèrent cependant leur traitement, prouvant encore une fois par leur exemple que la physiologie est inséparable de la pathologie. Indiquons quelques-unes de ces hypothèses.

Pour expliquer le *flux* exagéré du rein, la diarrhée urinaire, Cullen le premier a parlé d'un état spasmodique des vaisseaux. Nicolas et Gueudeville ont repris cette hypothèse en admettant que cette déviation spas-

modique, comme ils l'appellent, précipitait les liquides digestifs sur l'organe urinaire.

Mais le diabète n'est pas seulement caractérisé par une exagération de la sécrétion rénale; la présence du sucre dans l'urine, la soif, la consomption, etc., sont également des symptômes qu'il faut expliquer. Nicolas et Gueudeville ont placé la lésion initiale du diabète, non dans le rein, mais dans l'intestin. Voici leur raisonnement : la nutrition a pour premier acte la digestion, et celle-ci a pour but de rendre assimilables les aliments introduits dans le corps pour le réparer. Les matériaux alimentaires, ceux d'origine végétale surtout, ont besoin, suivant Nicolas et Gueudeville, de subir une transformation qui les rende capables de s'incorporer aux tissus : ils doivent être *animalisés*, pour employer l'expression des auteurs que nous citons. Ils sont suffisamment animalisés, dans les circonstances ordinaires; mais il est des conditions pathologiques, et ces conditions sont celles du diabète, où l'animalisation n'est pas suffisante, où elle n'est pas conduite à terme; elle s'arrête en chemin, et les matières hydrocarbonées végétales sont amenées à l'état de matière sucrée. Pour nos auteurs donc « le diabète est un trouble de la fonction digestive ». Rollo avait déjà placé la cause du diabète dans les troubles de la digestion; il admettait que l'action de l'estomac est augmentée ainsi que l'action absorbante des vaisseaux lactés; et comme les expériences de Spallanzani à cette époque venaient de démontrer l'utilité du suc gastrique dans la digestion, Rollo de son côté suppose que dans le diabète le suc gastrique a subi une

altération spéciale, ou bien que la matière sucrée, une fois formée par un mécanisme quelconque dans l'estomac, ne se détruit plus, ne s'assimile plus. Comme on le voit, Rollo, de même que Nicolas et Gueudeville, s'appuyaient sur les expériences physiologiques connues pour expliquer le diabète, mais ils se contentaient de fonder sur elles des hypothèses qu'ils ne cherchaient point à vérifier expérimentalement. Ce ne sont pas des expérimentateurs, ce sont des cliniciens qui cherchent à utiliser les lumières que leur fournissent les physiologistes.

Rollo, Nicolas et Gueudeville, déduisaient un traitement de leurs idées théoriques. Entre autres moyens, ils proposent d'administrer de l'ammoniaque aux malades afin de suppléer ainsi à l'insuffisance des liquides intestinaux et d'animaliser à un plus haut degré les aliments réfractaires. C'est à cette animalisation insuffisante, qui détournait vers le rein, à l'état de matière sucrée, les substances destinées à la réparation du corps, c'est à ce défaut de nutrition qu'ils attribuaient l'amaigrissement des malades, la débilité de leurs muscles et la consomption qui les minait, la *phthisurie sucrée*, en un mot.

Ainsi on a d'abord supposé que le diabète était dû à une maladie du rein seul, puis à une maladie du rein et de l'appareil digestif. Mais, dans ces deux cas, on admit que c'était en vertu d'un état pathologique, d'un processus morbide, que le sucre était créé dans l'intestin. Les cliniciens s'arrêtaient à ces hypothèses; l'observation du malade était impuissante à leur en dire davan-

tage. Il fallait une découverte physiologique pour leur permettre de faire un pas de plus.

Vers 1823, l'Académie des sciences de Paris mit au concours, pour le grand prix de physiologie expérimentale, l'*Étude des phénomènes de la digestion*. Les travaux de MM. Leuret et Lassaigne (1), de Tiedemann et Gmelin (2), répondirent à cet appel. Or, il fut démontré par ces nouvelles recherches que le sucre est un produit normal de la digestion des substances amylacées. Tiedemann et Gmelin trouvèrent du sucre dans l'intestin des animaux auxquels ils avaient donné des aliments féculents.

Cette découverte jeta nécessairement une lumière nouvelle sur la théorie du diabète. Il était désormais prouvé qu'il n'était pas besoin de faire intervenir une influence pathologique pour expliquer la production du sucre dans l'intestin ; c'était, au contraire, un résultat normal et physiologique de la digestion de certains aliments.

Les explications chimiques devinrent prédominantes, parce que, dès cette époque, l'influence des travaux de M. Dumas et de M. Boussingault, de Liebig, etc., se fit sentir sur la marche de la physiologie animale et végétale.

On établit ensuite que les aliments amylacés pouvaient se changer en sucre (glycose) dans l'intestin sous

(1) Leuret et Lassaigne, *Recherches physiologiques et chimiques pour servir à l'histoire de la digestion*. Paris, 1825.

(2) Tiedemann et Gmelin, *Recherches expérimentales physiologiques et chimiques sur la digestion*, traduction de Jourdan, Paris, 1827.

l'influence d'une sorte de diastase, comme cela a lieu pour la fécule pendant l'acte de la germination; mais on admit de plus que les autres aliments étaient incapables de fournir de la matière sucrée dans la digestion. On reconnut encore que ce sucre de fécule (glycose) pouvait subir la fermentation lactique sous certaines influences de ferment ou bien se détruire sous l'influence des alcalis.

Dès lors, le symptôme diabétique essentiel, le passage du sucre dans l'urine, fut autrement interprété. On regarda comme phénomène morbide non plus la formation du sucre dans l'intestin, mais son passage dans les urines. On supposa que le sucre formé passait anormalement dans l'urine, par suite de sa non-destruction en d'autres principes dans le canal intestinal ou dans le sang. M. Bouchardat (1) admit la première opinion, en supposant que le sucre devait normalement se changer en acide lactique dans l'intestin; M. Mialhe soutint la seconde en attribuant la destruction normale du sucre à l'action des alcalis du sang.

On supposait, en outre, ainsi que je l'ai déjà dit, que le sucre de l'organisme animal ne pouvait avoir qu'une seule origine : la digestion des aliments sucrés ou féculents; on regardait comme impossible que, par un autre procédé, il y eut formation de glycose dans l'organisme. On admettait sans réserve, et comme un axiome, cette proposition : que le règne végétal seul peut créer les principes immédiats sucrés, et que l'animal s'en nourrit

(1) Bouchardat, *Du diabète sucré ou glucosurie, son traitement hygiénique*. Paris, 1852.

seulement en les détruisant par une combustion incessante qui se passe en lui.

Les choses en étaient là, lorsqu'en 1849 j'entrepris une série de recherches expérimentales desquelles il résulte que l'organisme animal a non-seulement la faculté de produire du sucre dans la digestion des substances féculentes, mais qu'il possède la puissance d'en former en dehors de cette condition ; de telle sorte que la production du sucre (glycose) est un phénomène normal et constant de la nutrition, phénomène auquel j'ai donné le nom de *glycogenèse animale*. Il me suffit d'indiquer le fait ; je n'irai pas plus loin pour aujourd'hui dans cette question, car je veux la reprendre devant vous avec soin et dans tous ses détails.

J'ai voulu vous montrer seulement par ce bref historique que tous les progrès qu'on a pu faire dans l'explication des phénomènes du diabète sont venus de la physiologie et non de la clinique, qui est complétement impuissante à ce point de vue. Nous ne disons pas cela pour contester l'utilité, la nécessité de la clinique, bien au contraire : nous voulons seulement préciser ses limites afin de mieux en faire ressortir l'importance. La clinique nous donne la base ou les premiers matériaux sur lesquels doivent se porter toutes nos investigations. Mais la clinique ne peut ellemême élaborer ces matériaux, en remontant à la cause des phénomènes. Comment la clinique eût-elle trouvé qu'il se forme du sucre dans l'intestin par les agents digestifs et par les autres procédés de glycogenèse que j'ai fait connaître? Cela eût été tout à fait impossible ;

et cependant il faut, pour arriver à une explication exacte du diabète, connaître à fond le mécanisme de cette glycogenèse physiologique.

Nous avions précisément en vue cette succession des rôles de la clinique et de la physiologie, quand nous vous disions, dans une de nos précédentes leçons, qu'au sortir de la salle d'hôpital le médecin devait entrer dans un laboratoire, au lieu d'aller s'enfermer dans son cabinet et d'interroger ses livres pour chercher dans ses prédécesseurs la solution des problèmes médicaux. Il faut qu'il s'adresse à l'expérimentation, qui seule peut lui donner le moyen de pénétrer dans l'analyse et dans l'explication de ce qu'il a vu chez son malade.

Aujourd'hui beaucoup de médecins comprennent cette nécessité, et des laboratoires physiologiques se fondent à côté des services de malades. Il est bien clair qu'en agissant ainsi on n'abandonne pas la clinique ; au contraire, il est toujours nécessaire de venir confronter et éclairer l'une par l'autre l'observation clinique et l'expérimentation physiologique. — L'expérimentation qui n'est pas sans cesse retrempée dans l'observation clinique marche à l'aventure et court le risque d'expliquer des choses qui n'existent pas ou de les expliquer autrement qu'elles ne sont.

C'est peut-être dans l'étude du diabète que la physiologie expérimentale a le plus à faire. Les symptômes *glycosurie*, *polydipsie*, *polyurie*, sont inséparables de l'étude des fonctions digestives, glycogénésiques et des fonctions sécrétoires du rein. C'est par la voie physiolo-

gique seule qu'on pourra arriver à donner une base scientifique à la pathogénie et à la thérapeutique qui s'en déduira comme la conséquence directe.

La clinique, nous ne cesserons de le répéter, est la partie fondamentale de la médecine, mais elle ne saurait suffire pour constituer la médecine scientifique à elle seule. La médecine scientifique est une médecine dans laquelle la pratique doit se déduire dans tous les cas d'une manière sûre de la théorie. Or, la clinique ne fondera jamais à elle seule une théorie médicale semblable. Elle ne peut aboutir qu'à l'empirisme dans les cas même où elle va aussi loin que possible. Dans le cas, par exemple, où un médecin a devant lui un malade atteint de fièvre intermittente, il reconnaît avec certitude la maladie et il lui applique un remède efficace, le sulfate de quinine. Il peut donc dire que, dans cette circonstance, le problème de Pitcairn a été résolu : une maladie étant donnée, on l'a reconnue et l'on a trouvé son remède. Mais ce n'est là que de la médecine empirique pure. On n'explique rien. Qu'est-ce que la fièvre ? Comment agit le sulfate de quinine ? Ce sont des questions restées absolument obscures, sur lesquelles on n'émet que des hypothèses sans preuves. On ne déduit donc pas sûrement ici la pratique de la théorie. Il y a bien des exceptions à la guérison, même dans cet exemple que j'ai choisi à dessein comme étant un des plus favorables aux médecins qui repoussent l'intervention de la physiologie. Néanmoins, beaucoup de médecins cliniciens, très-éminents d'ailleurs, s'en contentent et

s'en tiennent comme satisfaits ; ils pensent que la médecine ne peut pas aller au delà, et ils traitent d'utopistes les physiologistes qui rêvent de voir se fonder une médecine scientifique telle que nous la concevons.

Tous ces arguments ne sauraient ébranler nos convictions, et nous pouvons trouver dans la pratique médicale actuelle même des preuves en faveur de notre opinion. En effet, il y a encore bien peu de maladies, mais il y en a pourtant, où la pratique est déjà sortie de l'empirisme et peut se déduire avec certitude d'une théorie vraie. Le traitement de la gale est un exemple à citer sous ce rapport. Il y a peu d'années, à peine trente ans, que la cause de la gale était parfaitement ignorée. On l'attribuait à un vice hérpétique ou psorique, dont on admettait la diffusion par contagion, le déplacement par métastase et auquel on attribuait une foule de propriétés hypothétiques. On lui opposait un traitement interne et externe, des purgatifs, des pommades, et l'on établissait, par la statistique des guérisons, la plus grande efficacité relative de ces différents modes de traitement. Aujourd'hui, les études microscopiques appliquées à l'étude de la maladie ont appris qu'elle avait pour cause un *acare*, un parasite. On a étudié ses mœurs, sa reproduction, son habitat dans la partie sous-épidermique de la peau. Dès lors, on l'a attaqué avec des substances capables de le tuer.

Aujourd'hui, il n'y a plus de statistique à établir sur la guérison de la gale. Les guérisons sont certaines quand on se met dans les conditions voulues. A l'hôpital Saint-Louis, tous les malades sortent guéris sans

exception et en moins d'une heure (1), tandis qu'autrefois le traitement empirique de la gale, même quand il était bien fait et qu'il réussissait, durait des mois. En un mot, l'adversaire contre lequel le médecin doit combattre n'est plus cette entité morbide mystérieuse qu'on appelait le *vic psorique*, la *gale;* c'est un animal, un arachnide, le *Sarcoptes scabiei*, que l'on connaît, que l'on peut atteindre et détruire sûrement.

Cet exemple n'est pas isolé. Parmi les maladies internes, il en est dont le mécanisme présente la même simplicité et dont on entrevoit la guérison avec la même certitude. Les maladies virulentes sont du nombre. Elles semblent dues à des êtres parasitaires développés dans le sang. Il s'agira donc de trouver le moyen d'agir sur ces êtres et la guérison sera assurée. D'ailleurs, dans toutes les affections, les éléments organiques primitivement atteints ne pourraient-ils pas eux-mêmes être considérés comme des parasites organiques, car chacun vit à sa manière et possède son autonomie. Le problème se réduira toujours, en définitive, à découvrir le parasite ou l'élément qui est la cause initiale des phénomènes morbides et à trouver le moyens d'agir efficacement sur lui. Toutes les entités morbides que nous admettons, les fièvres, les diathèses etc., sont au fond réductibles à des conditions organiques déterminées sur lesquelles nous devons chercher à porter nos agents modificateurs.

Après cette digression, revenons au diabète. Nous

(1) Voyez : Hardy, *Sur le traitement de la gale* (*Bull. de l'Académie de médecine*, 23 avril 1864).

n'avons pas encore trouvé l'élément ou les conditions organiques dans lesquels réside la cause du diabète et sur lesquels il faudrait porter le remède. Et c'est pourquoi nous restons livrés à l'empirisme et à ces improvisations thérapeutiques qui n'ont d'autres règles que l'arbitraire ou la fantaisie du médecin. Il n'y a pas un seul point sur lequel on soit d'accord dans le traitement du diabète. On ne s'entend pas même sur l'influence du régime. Les uns suppriment avec le plus grand soin le sucre et les aliments féculents; les autres, prescrivent le sucre comme moyen curatif (1). Quand aux médications proprement dites, on a administré tour à tour les substances les plus disparates, l'opium, la strychnine, la valériane, le bromure de potassium, l'iode, les alcalis, l'hydrothérapie, l'électrisation, les sétons, les vésicatoires et les eaux minérales les plus diverses. Je n'entreprendrai pas d'examiner la valeur de chacun de ces modes de traitement; leur multiplicité même indique qu'il n'y en a aucun qui ait une supériorité reconnue (2).

Relativement au traitement du diabète, nous sommes donc encore aujourd'hui plongés dans l'empirisme le plus complet. Quels moyens avons-nous d'en sortir? La clinique ne peut plus rien nous apprendre sur le diabète: on examine les malades depuis des siècles, et la clinique a fini son œuvre essentielle; une seule voie nous reste ouverte, la voie physiologique. C'est elle seule qu

(1) Voyez Benett, *Leçons cliniques sur les principes de la pratique de la médecine*. Paris, 1873.

(2) Voyez Brouardel, *Étude critique des diverses médications employées contre le diabète sucré*, 1869.

nous conduira au but scientifiquement pratique en nous faisant connaître la théorie vraie.

Mais j'entends aussitôt les détracteurs de la médecine expérimentale s'écrier : « Vous nous bercez de » vaines illusions. A quoi ont servi les découvertes » que vous avez faites sur la formation du sucre dans » les animaux? Ont-elles fait avancer d'un pas le traitement du diabète? » Sans doute, le traitement du diabète n'a pas été fixé jusqu'ici par les recherches physiologiques ; mais cela ne prouve qu'une chose, c'est que si la physiologie du diabète a fait quelques progrès, elle n'en a pas fait assez ; elle n'est pas encore complète et laisse subsister beaucoup d'obscurités que dissiperont de nouvelles recherches. Ce serait donc à tort qu'on croirait aujourd'hui le problème physiologique du diabète résolu ; il est à peine ébauché. Nous n'avons qu'une chose à faire, c'est de le poursuivre avec la conviction profonde qu'en étudiant la question théorique nous marchons sûrement vers la question pratique.

Nous bornerons ici cette esquisse de l'état pathologique du diabète. Il nous suffit d'avoir montré le parallélisme de la pathologie et de la physiologie dans cette affection. Maintenant il nous faudra chercher dans les expériences physiologiques les renseignements qui nous manquent relativement à cette maladie et leur demander la connaissance de son mécanisme intime.

C'est ce qui fera l'objet des leçons qui vont suivre.

TROISIÈME LEÇON

SOMMAIRE : La production du sucre dans le *diabète* se rattache aux phénomènes généraux de *nutrition*. — La nutrition est le phénomène le plus général de tout élément organique. — Etude des urines comme témoins des troubles de nutrition. — Urines acides et urines alcalines. — Carnivores et herbivores. — Effets de l'*inanition*. — Urines normales. — Leur analyse. — Procédés d'analyse qualitative. — Caractères *organoleptiques* ; procédés *physiques* (densimètres, polarimètres). — Caractères polarimétriques de la *glycose* et de la *saccharose*. — Description et figure des appareils polarimétriques (saccharimètre). — Procédés *chimiques*. — Réactifs de Moore, de Bœttger, de Trommer, de Barreswill, de Fehling. — Procédés *physiologiques* (fermentation).

MESSIEURS.

Le phénomène de la production du sucre dans le diabète n'est qu'un cas particulier d'un phénomène beaucoup plus général, le plus général même dont les êtres vivants soient le théâtre, celui de la *nutrition*.

La nutrition constitue, en effet, la manifestation la plus universelle de la vie, celle qui, en réalité, la caractérise.

La vie n'est pas un principe ayant une existence objective, résidant en un point particulier du corps. La vie siége partout.

Le corps de l'animal est, en dernière analyse, un échafaudage, un agrégat d'éléments histologiques, véritables organismes, individus protoplasmiques minuscules, existant pour leur propre compte, ayant leur

figure propre, leur évolution particulière, leurs propriétés spéciales, leur façon de vivre et de mourir. Ces êtres autonomes sont associés et harmonisés comme des milliers de rouages qui concourraient au fonctionnement d'un mécanisme plus complexe.

Le résultat commun pour lequel sont associés et disciplinés tous ces éléments, l'harmonie qui résulte de leur concert, est ce qu'on a appelé d'un mot « la vie ». Il est facile de voir, dès lors, que la vie n'est pas un fait, c'est une idée : c'est un être de raison, un substantif sans substance. Dans cette république d'éléments anatomiques qui n'est pas anarchique, où règne l'*ordre*, c'est l'*ordre* que nous appelons la vie.

Scientifiquement, je le répète, la vie n'est pas un ait, ni un principe, ni une force. Le seul fait réel, c'est l'existence de propriétés ou de qualités spéciale dans les éléments anatomiques, propriétés qui se superposent et s'associent.

Les physiologistes qui ont voulu assigner un siége précis à la vie se sont trompés. Lorsque Flourens, après Galien et Le Gallois, a parlé du nœud vital et de cet espace, grand comme la tête d'une épingle, où résiderait le principe de la vie, il a commis une erreur, un abus de mots. Le mécanisme de l'organisation a seulement en ce point une de ses pièces maîtresses, un de ses rouages essentiels, le centre des actions respiratoires, auquel on ne peut toucher sans détraquer la machine tout entière chez les animaux supérieurs.

Bichat, en décentralisant le domaine de la vie, n'a peut-être pas été assez hardi, car, au lieu d'un foyer

unique, il s'est arrêté à trois foyers. Au lieu du *nœud vital*, il a admis le *trépied vital*, avec ses trois branches, le cerveau, le poumon, le cœur. Il fallait descendre plus loin. La vie n'est nulle part concentrée, elle est partout répandue ; elle réside dans chaque élément organique.

Or, la propriété commune, la propriété la plus générale, la propriété essentielle de tout élément organique, c'est l'irritabilité nutritive, c'est la *nutrition*. La nutrition consiste dans la fonction de l'élément qui attire les principes du dehors, les incorpore pour un temps, puis les rejette : c'est la faculté d'être en relation d'échange constant avec le milieu qui le baigne par un perpétuel mouvement d'assimilation ou de désassimilation.

Or, cette propriété générale, la plus importante à connaître, est encore aujourd'hui la moins connue et la plus difficile à pénétrer.

La production du sucre que nous avons à examiner dans ce moment est un démembrement du problème général, un chapitre isolé, et le diabète est une perturbation de cette production normale. C'est en ce sens que nous avons pu dire que le diabète était essentiellement constitué par un trouble de la nutrition, d'autant plus grand que les sujets atteints sont plus jeunes, parce que chez eux la nutrition est beaucoup plus intense.

C'est dans les urines et dans quelques autres excrétions que nous cherchons extérieurement à apprécier les signes des troubles nutritifs. De tout temps, les urines avaient été considérées comme un liquide très-im-

portant et comme un témoin très-sensible des perturbations de l'organisme. Fourcroy disait que l'urine est la *lessive* du corps, enlevant les impuretés et les produits de décomposition de tous les organes et pouvant renseigner par conséquent sur leur état. Il y avait autrefois des *médecins des urines* qui s'en tenaient à l'examen de ce seul liquide et en déduisaient des présomptions sur lesquelles ils bâtissaient le diagnostic et la thérapeutique. Il en existe encore.

Nous n'avons pas à examiner pour le moment la composition du liquide urinaire dans tous ses détails. Nous voulons seulement énoncer cette proposition générale, que toutes les variations si nombreuses que subit la composition de l'urine sont toujours en relation avec des variations survenues dans les conditions de la nutrition ou de l'alimentation.

Nous allons vous rendre témoins, à titre d'exemple, de certaines modifications physiologiques que l'urine éprouve sous l'influence de l'alimentation.

Si l'on observe l'urine des herbivores, d'un lapin, d'un bœuf, d'un cheval, d'un mouton, par exemple, on la trouve généralement trouble, comme laiteuse et alcaline. Au contraire, l'urine d'un animal carnivore, celle d'un chien, celle d'un homme, est transparente, limpide et acide, renfermant relativement plus d'urée. Ces différences ne sont aucunement liées à l'espèce animale ; elles sont le simple résultat d'un régime alimentaire différent, et ce qui le prouve, c'est qu'on peut rendre l'urine du chien alcaline et pauvre en urée en nourrissant l'animal avec des pommes de terre, des

féculents; et inversement, on peut rendre l'urine du lapin transparente, acide, riche en urée, en en faisant un carnivore, en le nourrissant avec du bœuf bouilli. On peut donc rendre l'urine semblable chez les animaux en les soumettant à un régime alimentaire semblable. Mais le meilleur procédé pour les ramener à cette identité de régime alimentaire, c'est de les mettre à jeun. Voici comment :

Le travail de la *nutrition* est un phénomène constant qui ne s'interrompt jamais. Lorsque Cuvier a dit que la circulation était permanente et la nutrition intermittente, il voulait parler, sans doute, de la digestion et non de la nutrition. En effet, lorsqu'on ne donne point d'aliments à un animal, il ne meurt pas immédiatement pour cela, la nutrition ne s'interrompt pas, elle s'accomplit encore aux dépens des tissus mêmes ; c'est une autophagie véritable, l'animal se mange lui-même. Tout animal est ramené alors à être un carnivore, car il vit de sa propre substance. Si dans ces conditions on examine ses urines, on les trouve acides et transparentes. Vous allez être témoins de l'expérience.

Voici des urines d'un chien et d'un lapin soumis l'un et l'autre à l'abstinence depuis quarante-huit heures ou peut-être plus; les deux urines sont ambrées, acides, claires et contiennent beaucoup d'urée. En ajoutant de l'acide nitrique à l'urine, et en faisant refroidir l'urine, on voit, dans l'un et l'autre cas, l'urine se solidifier en quelque sorte par le dépôt d'une grande quantité de cristaux de nitrate d'urée. Chez les chevaux soumis à une longue abstinence, j'ai observé le même phéno-

mène, et l'urée devient si abondante, que, par le refroidissement, les cristaux se forment spontanément en masse.

On peut dire, en un mot, que toutes les urines sont égales et semblables devant l'abstinence.

Ces considérations sont applicables à l'homme. Chez lui, comme chez les animaux, l'urine donne des réactions diverses, selon l'alimentation : acide ou alcaline, suivant que l'alimentation est fortement animale ou végétale. Je l'ai observé sur moi-même ; j'ai rendu mes urines alcalines par un régime végétal exclusif. Linnée avait déjà signalé le fait, lorsqu'il avait fait remarquer que l'urine de l'homme devient alcaline après l'ingestion d'une grande quantité de cerises.

Toutefois il faut un excès dans l'alimentation végétale pour amener chez l'animal ou chez l'homme une modification appréciable des urines. Becker a fait des expériences qui ne lui ont pas donné de résultats, parce qu'il employait une trop petite quantité d'aliments féculents. Il se contentait de 25 à 30 grammes de fécule de pomme de terre, proportion insuffisante pour amener l'alcalinité des urines.

On attribue l'alcalinité des urines, dans le cas d'une alimentation herbacée ou frugivore exagérée, aux sels organiques de potasse (malates, tartrates, citrates) que renferment les substances alimentaires. Cependant, quand l'urine devient fortement alcaline, chez un chien nourri avec des pommes de terre et un peu de graisse, comme je l'ai vu souvent, on ne peut pas, dans ce cas, faire intervenir autre chose que les féculents. On doit

dire d'une manière générale que les aliments qui donnent des cendres alcalines rendent l'urine alcaline, ceux qui donnent des cendres acides rendent l'urine acide. Les graines, le blé, l'avoine, donnent des urines acides, quoique ce soient des substances végétales.

Il y a un autre fait dont je me suis autrefois préoccupé et dont l'explication ne me paraît pas encore connue, c'est la formation du dépôt qui rend trouble l'urine des herbivores. Dans les expériences que j'ai faites à ce sujet, je me suis assuré que le trouble survient dans le bassinet même de l'uretère ; mais comment et par quelle réaction ce trouble a-t-il lieu? Il y a des cas dans lesquels ce trouble ne se présente pas; ainsi chez les chiens, nourris de pommes de terre, l'urine alcaline est pâle, très-claire et transparente ; chez les lapins nourris de choux exclusivement, l'urine alcaline abondante est pâle et transparente, et chez ceux nourris de carottes exclusivement, elle offre la même réaction, mais est trouble et comme laiteuse.

J'ai encore observé que la réaction des liquides de l'intestin grêle suit en général celle des urines. Ainsi, quand les urines sont alcalines, l'intestin grêle est alcalin, et quand les urines sont acides, l'intestin grêle est acide (1).

A part les faits de réaction chimique des urines dont nous venons de parler, il en existe d'autres dans lesquels le mécanisme de l'alcalinité ne doit pas être le même.

(1) Cl. Bernard, *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, tome XXII, 26 mars 1846.

J'ai observé que souvent, chez les chiens nourris à la viande, les urines sont rendues alcalines par de l'ammoniaque; l'évaporation ou la dessiccation du papier réactif fait disparaître l'alcalinité. J'ai observé cette réaction alcaline des urines chez les chiens qui, mis à l'abstinence, étaient ensuite nourris avec de la viande. Au début de la digestion, les urines se montrent douées d'une réaction alcaline très-manifeste, puis elles redeviennent acides plus tard.

Nous avons dit que chez les animaux à jeun, la quantité d'urée augmente considérablement dans le liquide urinaire; mais c'est à la condition que les animaux ne soient pas malades, car s'il y a une maladie qui entraîne l'arrêt de la nutrition, l'urée cesse d'apparaître pour faire place à d'autres substances.

Nous n'avons pu donner ici qu'une indication très-sommaire des modifications incessantes qu'éprouve le liquide urinaire, sous l'influence des mutations nutritives de l'organisme. Nous avons voulu seulement montrer qu'il existe des rapports intimes entre les variations de la composition du liquide urinaire et la mobilité des phénomènes de la nutrition, de sorte que si ces rapports étaient bien déterminés, on pourrait avec certitude juger des uns par les autres. L'analyse des urines présente donc en médecine une grande importance, et l'on conçoit que c'est le sentiment intuitif de cette importance qui a porté des médecins des urines à prendre ce liquide comme base exclusive de leur diagnostic. Mais il faut établir scientifiquement ce que l'observation empirique a d'abord fait pressentir. Or, la physiologie vient de nous

apprendre que l'on peut avoir un point de départ fixe : ce sont les *urines normales* ou urines de l'abstinence, identiques chez tous les animaux. En donnant ensuite une alimentation déterminée, on pourra facilement discerner dans l'urine de la digestion ce qui appartient à l'alimentation, et suivre ainsi l'analyse des phénomènes de nutrition et d'assimilation propres à chaque aliment.

Appliquons les considérations qui précèdent à l'étude du diabète, et disons que le liquide urinaire fournira un des principaux caractères de la maladie : la présence du sucre ou la *glycosurie.*

L'analyse qualitative des urines, en général, est donc très-importante, et la recherche du sucre en particulier est chez les diabétiques d'un intérêt capital. Ce point doit avant tout nous arrêter.

Les moyens de recherche de la matière sucrée dans l'urine des diabétiques sont de quatre ordres :

Moyens organoleptiques;

Moyens physiques;

Moyens chimiques;

Moyens physiologiques.

L'étude de ces procédés de recherches nous donnera donc l'instrument qui nous est absolument nécessaire dans nos investigations ultérieures.

Les caractères *organoleptiques*, d'après l'expression de M. Chevreul, se rapportent aux propriétés des corps qui ne peuvent se manifester qu'en agissant sur nos organes. Ainsi la saveur d'un corps, les réactions qu'il exerce sur certains tissus, sont autant de propriétés organoleptiques.

Les anciens médecins avaient surtout recours aux caractères les plus faciles, fondés sur la simple observation des sens. Ils goûtaient, ils odoraient les urines suspectes et caractérisaient la présence du sucre par la saveur douce et sucrée et par une certaine odeur miellée du liquide. Mais il faut bien remarquer que l'on ne peut recueillir de cette façon que des renseignements très-grossiers. Pour que la saveur sucrée apparaisse dans le liquide urinaire, il faut que le sucre y existe en grande quantité. De plus, le sucre diabétique appartient, comme nous le verrons, à une variété chimique, la *glycose*, dont la puissance sucrée est bien inférieure à celle du sucre ordinaire ou sucre de canne. Pour toutes ces raisons, la gustation constitue un procédé infidèle autant que répugnant; il ne permet de diagnostiquer que les diabètes très-marqués, dans lesquels la production sucrée est très-abondante. C'est à cause de l'imperfection des moyens de reconnaître le sucre, que s'était établie chez nos prédécesseurs cette opinion que le diabète était une maladie inévitablement mortelle.

Lorsque les troubles pathologiques atteignent assez d'intensité pour donner un goût sucré à l'urine, le sucre se trahit encore à l'observateur de bien d'autres manières. Le linge des malades est taché comme s'il avait été imprégné d'un sirop poisseux et gluant. L'urine desséchée sur les vêtements de drap y laisse une sorte de poussière blanchâtre, tout à fait analogue, ou pour mieux dire, identique à celle qui recouvre les fruits conservés, les pruneaux secs, les raisins et les figues.

C'est à l'aide de ces moyens grossiers que Rollo, Willis, Nicolas et Gueudeville et leurs contemporains établissaient leur diagnostic. Nous répétons qu'on ne peut reconnaître ainsi que des quantités de sucre considérables et, par conséquent, des diabètes très-graves. Dans des cas aussi nets, toute difficulté disparaît, et l'on peut même retirer le sucre en nature. Il suffit de mettre l'urine dans un vase plat, de faire évaporer, pour voir des cristallisations apparaître dans le résidu sirupeux; en lavant à l'alcool, on peut recueillir les cristaux de sucre qu'on peut encore purifier par des cristallisations successives. Ainsi a été obtenu ce bel échantillon de sucre de diabète que je vous montre et que m'a donné autrefois Quevenne, pharmacien à la Charité.

On peut encore, quand le sucre est abondant dans l'urine, le mettre en évidence par une sorte d'évaporation spontanée du liquide urinaire : on placera les urines dans un vase non vernissé, analogue à nos alcarazas; l'évaporation se faisant assez rapidement, le sucre s'accumule, se condense, et finalement on l'obtient en nature sous forme de poussière cristallisée à la surface extérieure du vase.

Quand on a obtenu ainsi le sucre directement de l'urine, on peut constater ses caractères organoleptiques, physiques et chimiques; aussi ce sucre est-il bien connu dans sa nature. M. Chevreul a montré, dès 1815, qu'il est semblable au sucre de fécule. Les analyses élémentaires ont permis de donner au sucre de diabète la formule : $C^{12}H^{12}O^{12}$; de même que le sucre de fécule, il dévie à droite le plan de la lumière polarisée.

Les *procédés physiques* sont beaucoup plus sensibles. Ils permettent non-seulement de constater l'existence du sucre, mais encore d'en doser la quantité. Ils se réduisent en somme à deux : le procédé *densimétrique*, le procédé *polarimétrique*.

Le poids spécifique de l'urine diabétique est dû à la présence de la matière sucrée, et il est d'autant plus élevé que la matière elle-même existe en plus forte proportion. Dans les cas moyennement graves de diabète, la densité oscille entre les nombres 1,035 et 1,045 : mais on a vu des chiffres plus élevés et plusieurs fois on a rencontré le chiffre considérable de 1,070.

L'excès de cette densité sur celle de l'eau est marqué par les chiffres qui suivent l'unité. Il est dû aux substances en dissolution dans le liquide urinaire. On conçoit donc que l'on puisse déduire, grossièrement et par des procédés empiriques, la quantité des substances dissoutes de la densité trouvée. M. Bouchardat conseille d'apprécier le poids de matières solides de la manière suivante : on multiplie par le facteur constant 2 le nombre aréométrique qui dépasse 1000; on aura ainsi, en grammes, la masse totale des substances dissoutes. Soit, par exemple, une urine dont la densité prise à 15 degrés soit 1030, on conclura à l'existence de 30×2 ou 60 grammes de matières solides, par litre.

Mais ces matières solides sont loin d'être entièrement composées de sucre; il s'y mêle toutes les substances ordinairement contenues dans l'urine normale. Pour en tenir compte, voici comment il convient d'opérer. On cherchera à détruire le sucre qui existe dans l'urine :

le procédé le plus simple, pour atteindre ce but, est de laisser fermenter la liqueur. La fermentation transforme le sucre en alcool et acide carbonique.

On refait une nouvelle détermination densimétrique, et l'on défalque le nouveau poids de matières solides de l'ancien. La différence donne le poids du sucre.

Je le répète, c'est là une détermination purement empirique. Le résultat n'est obtenu que par une série d'erreurs qui se contre-balancent et de raisonnements sans rigueur.

Le procédé densimétrique n'a pour lui que son extrême commodité. Il suffit de mettre le liquide à examiner dans une éprouvette, et d'y plonger un densimètre. Le chiffre lu au point d'affleurement donne la densité cherchée.

Il faut observer que la densité de l'urine ne s'élève notablement que dans deux circonstances pathologiques connues, dans le cas de *glycosurie* et dans le cas d'*albuminurie*. Lors donc qu'on trouvera une densité très-élevée, au-dessus de 1,020 par exemple, on ne pourra point conclure immédiatement à l'existence du sucre. Il faudra préalablement s'assurer qu'il n'y a pas d'albumine; ou mieux, s'assurer directement que l'excès de la pesanteur spécifique est réellement dû au sucre.

Pour cela, il suffira, ainsi que nous l'avons déjà dit, de prendre de nouveau la densité du liquide, après y avoir laissé séjourner quelque temps de la levûre de bière. S'il y avait du sucre, il aura fermenté; et sa destruction aura amené un abaissement de densité que la seconde épreuve fera reconnaître.

Le procédé densimétrique est d'ailleurs impropre à distinguer la nature de sucre.

Le *procédé polarimétrique* est plus exact; sans présenter une sensibilité très-grande, il rentre cependant dans la catégorie des moyens vraiment scientifiques et sûrs. Il permet de reconnaître la présence du sucre et aussi sa nature. Les matières sucrées n'ont point toutes la même nature chimique et se divisent en un grand nombre d'espèces. Au point de vue physique et polarimétrique qui nous occupe ici, il n'y en a vraiment que trois à citer : la *saccharose*, la *glycose* et la *lévulose*.

La *saccharose*, $C^{12}H^{11}O^{11}$, est le sucre ordinaire que nous employons pour les usages domestiques, c'est le sucre de canne, le sucre de betterave. Ce sucre, qui n'existe que dans les végétaux, se trouve sous forme de simple dépôt, d'un produit d'accumulation, dans beaucoup de plantes, mais surtout dans la canne à sucre et dans la racine de betterave d'où nous l'extrayons.

La *glycose* a pour formule $C^{12}H^{12}O^{12}$. Elle est extrêmement répandue dans les organismes vivants, animaux ou végétaux. Elle constitue la matière sucrée effleurie à la surface des raisins secs; on la rencontre dans le miel et dans les fruits. Elle ne doit pas être considérée comme un produit spécial à telle ou telle plante, mais comme un élément général de nutrition, comme une condition nécessaire des échanges vitaux.

Il y a donc entre ces deux sucres ordinaires une différence physiologique spéciale qui se reproduit dans l'état pathologique. La glycose se retrouve dans les

tissus animaux et dans les urines des diabétiques. Au contraire, la saccharose ne s'y rencontre jamais.

La théorie qui consistait à imaginer que le sucre de canne ou sucre alimentaire non détruit passait dans les urines, est, d'après ce que nous venons de dire, absolument insoutenable. Cette supposition contient plusieurs erreurs, qui deviendront évidentes lorsque nous aurons avancé un peu plus loin dans l'étude qui nous occupe. Signalons immédiatement celle-ci que le sucre de canne n'est pas éliminé en nature; nous verrons qu'il est en effet modifié dans le canal intestinal par un ferment qui le change en sucre interverti.

On a préconisé, ainsi que je vous l'ai déjà dit, en Amérique et en Angleterre, et même en France, un traitement du diabète consistant à nourrir les malades avec du sucre de canne; l'examen auquel on s'est livré sur l'urine n'a jamais permis, que je sache, de reconnaître dans les sécrétions aucune trace de saccharose. Bence Jones, Griesinger et Sloane sont unanimes sur ce point.

Cette circonstance que la glycose constitue la seule espèce de sucre qui se présente chez les diabétiques a permis bien souvent de démasquer des fraudes et des simulations. On rencontre quelquefois dans les hôpitaux ou même en dehors des hôpitaux des malades qui, dans un but difficile à comprendre, s'ingénient à tromper le médecin. Quelques-uns de ces malades ont essayé de simuler le diabète, mais avec une maladresse qui les a trahis immédiatement. En effet, ils ne trouvaient rien de mieux que d'ajouter du sucre à leurs urines, mais

simplement du sucre ordinaire ou sucre de canne, tandis que le sucre de fécule, la glycose, est la seule matière qui puisse s'y rencontrer. Le plus simple examen dévoilait donc la supercherie.

La simulation est plus difficile à découvrir, lorsqu'on mêle à l'urine ou mieux que l'on injecte dans la vessie par le canal de l'urèthre une solution d'empois d'amidon. Bientôt, au contact du liquide chaud, l'empois se transforme en glycose et l'urine à l'émission se trouve alors chargée d'un sucre tout à fait semblable à celui des diabétiques.

Appareil polarimétrique. — Ce n'est pas ici le lieu de donner la description et la théorie des appareils polarimétriques.

Disons seulement qu'ils sont fondés sur les principes de la polarisation rotatoire posés par Arago en 1811 et développés plus tard par Biot. L'appareil saccharimétrique de Soleil, modifié par M. Duboscq, est aujourd'hui le plus habituellement employé.

Il consiste (fig. 1, page 104) en un tube de 20 centimètres de longueur, que l'on intercale sur le trajet d'un rayon polarisé, entre le polariseur et l'analyseur. Le plan de polarisation est dévié et l'angle de déviation est apprécié au moyen d'un quartz compensateur. Ayant l'angle de déviation, les tables de Clerget donnent la quantité du sucre (1).

L'opération, on le voit, est très-simple. Il suffit d'avoir une quantité de liquide suffisante pour remplir le tube

(1) Voyez *Annales de chimie et de physique*, t. XXVI, p. 175.

polarimétrique. Le compensateur a été préalablement disposé au zéro. On interpose le tube et l'on fait mouvoir la vis micrométrique du compensateur, de façon à revenir à la teinte sensible.

Mais il y a plusieurs inconvénients qui se présentent ici et qui exigent des manœuvres nouvelles.

Il faut d'abord que le liquide urinaire soit préalablement décoloré et transparent. On obtenait autrefois ce résultat en traitant le liquide par l'acétate neutre de plomb, qui précipitait, entre autres substances, celles qui colorent l'urine. Le sucre reste en dissolution. Il faut ensuite le débarrasser de l'excès de plomb. L'hydrogène sulfuré ou l'acide sulfurique le précipitent.

J'ai indiqué un moyen beaucoup plus simple et préférable sous tous les rapports (1). Il suffit de traiter l'urine par le charbon animal et de compléter l'action par la chaleur ou en attendant un temps suffisant. On filtre la liqueur, laquelle passe entièrement limpide et se prête dès lors à l'examen polarimétrique.

Malgré cette simplification qui rend très-rapide l'emploi du saccharimètre, cet instrument n'est pas en usage dans les recherches délicates. Il comporte des causes de variations personnelles. L'appréciation de la teinte de passage ne se fait pas de la même manière par tous les yeux. De plus, les indications ne sont pas extrêmement sensibles. Néanmoins cet instrument, servant à distinguer les diverses espèces de sucres et à reconnaître les modifications que peuvent éprouver certains d'entre

(1) Voyez *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1855, p. 1. — Voyez mes *Leçons* au Collége de France, 1855, p. 45.

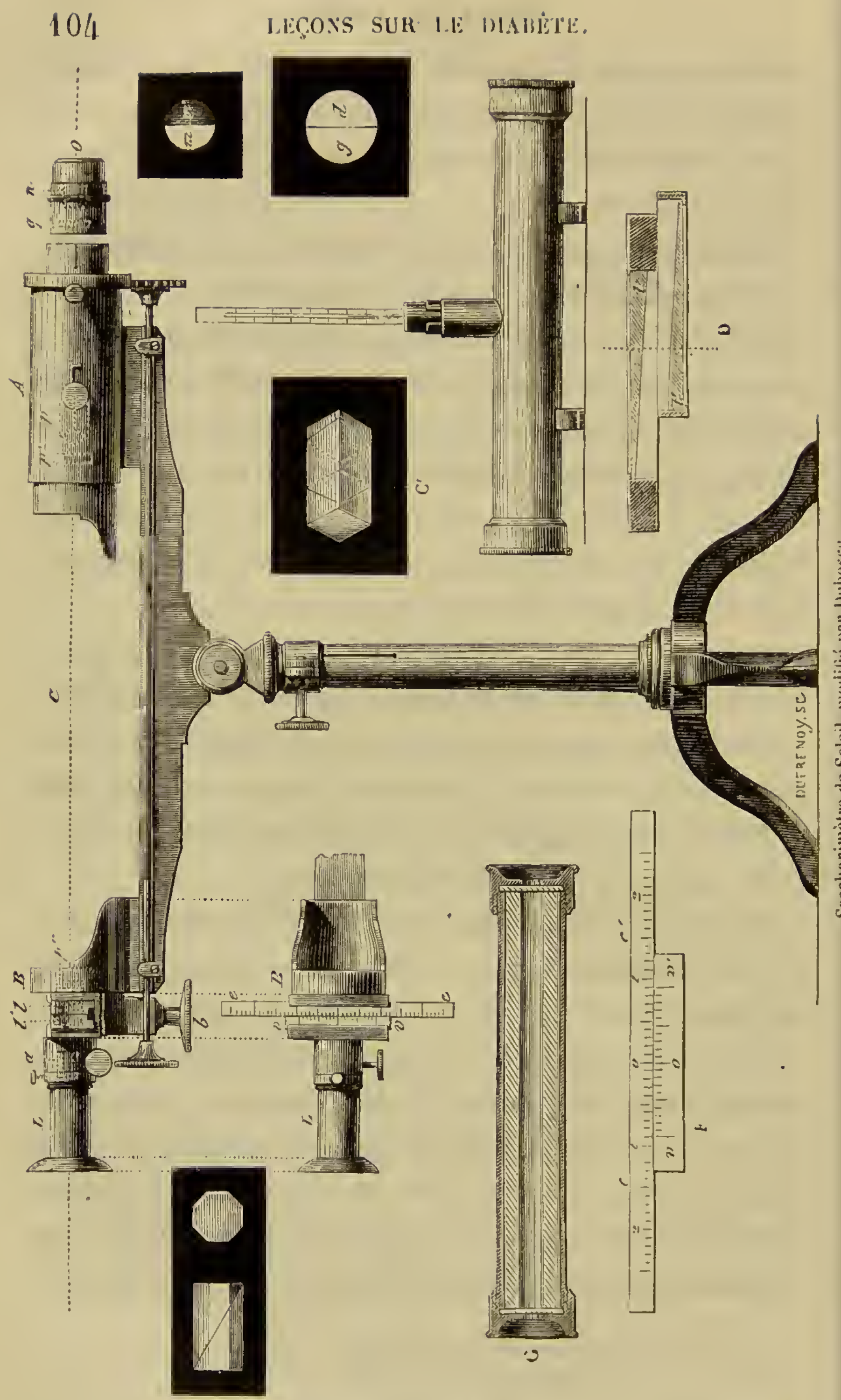


Fig. 1. — *Appareil saccharimétrique de Soleil.* — Il se compose de deux parties tubulaires A et B. — La lumière pénètre en O par une ouverture

eux, nous sera indispensable pour étudier plus tard la digestion et l'assimilation des principes sucrés. C'est pourquoi il importe que nous donnions sinon la théorie de l'instrument, du moins la manière de l'appliquer à l'examen d'un liquide sucré déterminé.

A l'extrémité O du saccharimètre (voy. fig. 1) on dispose une lampe qui envoie des rayons lumineux à travers un nicol (1). Le faisceau de lumière polarisée traverse ensuite le tube G, que l'on remplit d'abord d'eau distillée et que l'on place de B en A (en G, ligne pointillée). L'œil de l'observateur étant appliqué à l'autre extrémité de l'appareil, derrière un second nicol faisant le rôle d'analyseur, on tire l'oculaire L ou on l'enfonce jusqu'à ce qu'on l'ait mis au point et qu'on aperçoive clairement un disque circulaire divisé par une ligne noire très-nette en deux parties égales de couleurs complémentaires. En faisant tourner le bouton horizontal *b* à droite ou à gauche, on arrive à produire des

circulaire; elle traverse dans la partie A d'abord un prisme polarisateur C′, placé en *p*, puis en *p′*, une plaque de quartz C″ composée de deux demi-disques qui ont des pouvoirs rotatoires inverses (*g*, *d*). — F, échelle à double graduation inverse au moyen de laquelle on reconnaît le sens de la déviation, lorsque, ayant interposé en C un tube plein de dissolution sucrée, pour rétablir l'uniformité de coloration entre les deux moitiés du disque lumineux (dont l'une par exemple est rouge et l'autre bleue, comme en E), on tourne le bouton *b* de gauche à droite ou de droite à gauche. (Pour les autres détails de construction de l'appareil, voyez : Clerget, in *Annales de chimie et de physique*, t. XXVI, p. 175; et A.-B. Poggiale, *Traité d'analyse chimique*, fig. 155, p. 485.)

(1) M. Wiesnegg construit une lampe spéciale pour observer au saccharimètre. C'est un bec de Beugel ordinaire, entouré d'une chemise en tôle, qui ne laisse passer la lumière que par une ouverture ayant le diamètre du polariseur. On élimine de la sorte toute la lumière étrangère, ce qui permet d'observer en tous lieux dans les mêmes circonstances.

teintes identiques; les demi-disques présentent exactement la même couleur. Il faut tourner alors un anneau voisin de l'extrémité L ou de l'oculaire, et qui contient le prisme de Nicol analyseur, jusqu'à ce que les demi-disques présentent la couleur qu'on appelle *teinte sensible* et qu'on choisit ordinairement dans la teinte uniforme bleu violet, de telle manière que le moindre mouvement à gauche ou à droite fasse passer l'un des demi-disques au rouge et l'autre au vert. On note la position du zéro devant un repère fixe.

Si l'on remplit alors le tube d'une solution-type de sucre candi contenant $16^{gr},35$ de matière sèche et la quantité d'eau distillée nécessaire pour compléter 100 centimètres cubes, les demi-disques prennent des couleurs différentes. Pour les ramener à la teinte sensible, il faut tourner le bouton *b;* et alors, si l'appareil est bien réglé, c'est le numéro 100 de l'échelle qui coïncide avec le repère.

On voit par là que chaque degré de l'échelle représente un poids de sucre candi pur égal à $0^{gr},1635$, dissous dans 100 centimètres cubes d'eau. Dès lors, pour faire une analyse de liquide sucré, on en remplira le tube (100 centimètres cubes), et l'on notera le déplacement du zéro. Le poids du sucre saccharose sera obtenu en multiplant le nombre des divisions par $0^{gr},1635$. Pour la glycose, qui nous intéresse surtout, nous verrions que chaque division de l'échelle correspond à $0^{gr},2397$ de cette espèce de sucre : cela résulte de la lecture de la table de M. Clerget annexée à l'appareil.

Nous allons analyser ici l'urine d'un diabétique. On recommande dans certains ouvrages de précipiter l'urine par le sous-acétate de plomb afin de la décolorer, sauf à tenir compte, par des corrections convenables, de la quantité du réactif dont on a étendu le liquide urinaire. Nous faisons usage, ainsi que nous l'avons dit plus haut, d'un procédé bien plus simple et qui n'exige aucune correction; nous ajoutons, comme vous le voyez, du noir animal à l'urine en proportion plus ou moins grande, suivant le degré de sa coloration. Au bout de quelques instants, même à froid, la décoloration est complète et nous recueillons par la filtration le liquide incolore que vous voyez ici. Nous introduisons l'urine décolorée dans le tube T de 20 centimètres, que nous substituons au tube d'eau distillée; nous trouvons une coloration rouge très-nette du demi-disque droit et nous ramenons ensuite à la teinte sensible en faisant tourner le bouton *b*. Nous constatons qu'il a fallu un déplacement de 5 degrés pour ramener la teinte sensible. Or nous savons, d'après les tables de M. Clerget, que 1 degré de l'appareil équivaut à 0^{gr},2397; nous avons donc dans le tube 5 + 0^{gr},2397 = 1^{gr},198 de sucre et nous concluons qu'un litre d'urine contient près de 12 grammes de sucre.

Le sucre qu'on rencontre dans l'urine des diabétiques dévie toujours le plan de polarisation à droite, comme le sucre de fécule et le sucre candi. Mais le sucre candi, interverti par les acides, dévie le plan de polarisation à gauche. Nous verrons plus tard que le cas pourrait se présenter chez l'homme; et nous signalerons avec soin les circonstances dans lesquelles il peut avoir lieu.

L'albumine, qui peut se rencontrer parfois dans l'urine, dévie à gauche le plan de la lumière polarisée. C'est une complication qu'il est bon de connaître : on précipite préalablement l'albumine par un acide ou par la chaleur, ou plus simplement encore par le charbon animal, qui opère en même temps la décoloration du liquide urinaire ; de l'urine sanguinolente, par exemple, est très-bien débarrassée par le charbon à froid ou à chaud de la matière colorante et de l'albumine.

Nous avons dit que l'emploi du saccharimètre de Soleil comporte des variations personnelles. En effet, ce saccharimètre, reposant sur la distinction des couleurs, sa sensibilité devient illusoire pour les personnes affectées de chromatopsie.

M. Jellet, à Dublin, a cherché à remédier à cet inconvénient en créant un nouveau *saccharimètre à pénombre*, où l'œil, comme dans le photomètre, n'a plus à raccorder que deux teintes grises.

Nous ne décrivons pas cet instrument dont la théorie est d'ailleurs très-simple. M. Duboscq en a donné la pratique, et, sans aucun doute, il est destiné à rendre des services à la physiologie et à la clinique.

Les procédés polarimétriques, les meilleurs cependant des procédés physiques, sont insuffisants, avons-nous dit, toutes les fois qu'il s'agit de travaux délicats ou de recherches d'investigation ; ils peuvent suffire à la pratique des hôpitaux où l'on ne rencontre et où l'on n'admet ordinairement que les diabétiques dont la maladie est bien caractérisée.

Mais la constatation du sucre à l'état physiologique

dans le sang ou dans les urines du diabète léger, ou dans les tissus, ou dans les sécrétions exige des moyens plus sensibles. La chimie nous les fournit. Et c'est précisément le jour où les chimistes nous ont mis en possession de ces moyens efficaces de déceler jusqu'aux moindres traces de matière sucrée et de la doser rigoureusement, c'est ce jour-là que les physiologistes ont pu aborder avec fruit les problèmes auxquels ils n'avaient encore pu s'attaquer. Moi-même, j'ai pu alors soulever et résoudre la question de glycogénie animale. C'est là un nouvel exemple, ajouté à tant d'autres, de cette solidarité qui relie toutes les sciences et qui fait servir les progrès de chacune aux progrès des autres.

Les procédés chimiques sont donc les plus délicats et les plus précieux. Et comme les recherches nouvelles exigent une investigation plus difficile, puisque les gros résultats sont mis depuis longtemps en évidence, c'est à eux qu'il faut désormais avoir recours. C'est grâce à eux que nous pourrons résoudre un certain nombre de questions importantes encore en litige, telles que celles de savoir s'il existe du sucre dans l'urine d'une manière normale, soit chez l'homme, soit chez les femmes nourrices (1) ou chez les femmes enceintes, etc.

La chimie a fourni successivement des moyens de détermination du sucre de plus en plus parfaits. Nous allons les examiner successivement : en agissant ainsi

(1) Voy. Ch. Leconte, *Sur la recherche du sucre dans l'urine*. (*Journal de physiologie*, octobre 1859). — Id. *Recherches sur l'urine des femmes en lactation*. (*Recueil des travaux de la Société d'émulation pour les sciences pharmaceutiques*, t. II, et *Archiv. génér. de médecine*, août 1857.) — De Sinety, *Société de biologie*, 1872.

nous ne perdrons pas de vue l'étude pathologique qui fait l'objet de nos préoccupations. C'est, en effet, traiter ici une question de diagnostic spécifique.

La première réaction chimique que nous rencontrions est la réaction dite *réaction de Moore*, du nom d'un médecin de Birmingham qui le premier l'a appliquée à la recherche du sucre dans l'urine. Cette méthode, fondée sur l'emploi des alcalis, avait été déjà indiquée en 1842 (1) par M. Chevallier qui s'en servit pour reconnaître la richesse des cassonades et la falsification du sucre de canne par le sucre de fécule.

La glycose, chauffée en présence d'un alcali, la chaux, la potasse ou la soude, éprouve des transformations qui se traduisent par un changement de couleur évident. La liqueur, précédemment incolore et limpide, jaunit et se fonce de plus en plus, en tournant au brun, puis au noir lorsque la quantité de sucre est assez considérable.

La nature exacte des transformations qui correspondent au changement de coloration n'est pas très-bien connue. On a comparé l'action des alcalis à l'action de la chaleur, qui donne naissance successivement à deux sortes de produits : d'abord à des *composés caraméliques* bruns, solubles dans l'eau ; puis à des *composés ulmiques* noirs, insolubles dans l'eau. Cette action des alcalis revient, en somme, à une déshydratation dont les premiers produits sont l'*acide glycique* $C^{34}H^{18}O^{18}$ et l'*acide ulmique* $C^{96}H^{34}O^{34}$: les sels potassiques correspondants sont colorés du jaune au brun ; plus tard apparaissent

(1) Chevallier, *Bulletin de la Société d'encouragement*. Paris, 1842, p. 207.

des acides bruns ou noirs dont les sels de potasse présentent les mêmes couleurs. Ces substances se rencontrent dans la nature; l'ulmate de potasse existe dans le bois de l'ormeau : on les retrouve également dans la tourbe, les lignites, les eaux des marais et la terre végétale.

Le traitement par les alcalis permet de distinguer la glycose d'avec le sucre ordinaire ou *saccharose*. La saccharose n'est attaquée qu'au delà de 100 degrés, tandis que la glycose éprouve les premières modifications à une température assez basse; il suffit, en tout cas, de chauffer à l'ébullition.

L'alcali qui convient le mieux est la potasse, et surtout la variété appelée potasse à la chaux. Nous chauffons ici, à la flamme du gaz, une dissolution de glycose avec un peu de potasse : la liqueur jaunit, même avant d'entrer en ébullition, et prend une teinte brune dont l'intensité va en s'exagérant. Si nous répétons les mêmes manipulations avec le sucre candi qui est le sucre de canne ou de betterave cristallisé et pur, nous n'obtiendrons aucune mutation de couleur.

On a étudié avec soin l'action des acides sur les différentes espèces de sucre. On a constaté en particulier que sous l'influence des acides minéraux énergiques, le sucre ordinaire ou saccharose est transformé en *sucre interverti*, mélange à parties égales de deux glycoses : la *glycose ordinaire* qui se colore sous l'influence des alcalis et qui dévie à *droite* le plan de la lumière polarisée, et la *lévulose* qui se colore également par les alcalis, mais qui dévie à *gauche* le plan de la lumière polarisée.

La transformation de la saccharose en glycose, qui est un fait d'ordre chimique, est aussi un fait d'ordre physiologique. Le sucre de canne est, en effet, un produit inerte au point de vue physiologique : c'est une réserve, un dépôt qui se fait dans certains tissus végétaux, ne prenant aucune part aux échanges nutritifs, immobile et comme étranger à l'organisme où il s'est accumulé. Il ne peut sortir de cet état passif pour prendre une part effective aux actes de la vie et au mouvement de nutrition qu'à la condition d'être préalablement transformé en glycose. Il existe dans l'organisme végétal et animal un agent particulier auquel est dévolu ce rôle de transformer le saccharose en glycose; c'est un ferment saccharique ou inversif dont nous aurons à vous parler ultérieurement, et qui existe spécialement dans le suc intestinal et dans la membrane muqueuse de l'intestin grêle.

Revenons aux réactifs du sucre. Nous arrivons à des réactifs qui, bien que toujours fondés sur l'action des alcalis sur les glycoses, offrent une plus grande délicatesse à raison de l'intervention de sels métalliques de bismuth, de cuivre, etc.

Procédé de Bœttger. — Le procédé fondé sur l'action réciproque des sels de bismuth et de la glycose porte le nom de *procédé de Bœttger*, du physiologiste qui l'a préconisé. L'oxyde de bismuth est réduit par la glycose en présence de l'alcali, et le métal est précipité. D'après Bœttger, aucun autre élément de l'urine ne serait capable de donner une réaction semblable.

Voici comment on opère. On ajoute à la liqueur à

essayer, urine diabétique, ou autre, une trace d'oxyde de bismuth ou de sous-nitrate basique de bismuth. On verse dans le mélange quelques gouttes d'une solution concentrée de soude caustique. Un précipité verdâtre, puis noir, se manifeste par l'ébullition et trahit la présence du sucre.

Ce procédé suppose que la liqueur ne contient aucune trace d'albumine. Le soufre qui entre dans la composition de cette substance donnerait avec le bismuth un précipité noir de sulfure de bismuth qui pourrait induire en erreur. Nous verrons plus tard que ce procédé peut être perfectionné en le combinant avec le procédé d'extraction de la matière glycogène.

Les réactifs dans lesquels on fait intervenir les sels de cuivre sont les plus employés. Il en existe deux principaux :

Le réactif de Trommer;

Le liquide de Barreswill et le liquide de Fehling.

Ces deux espèces de réactifs cuivriques sont fondés en réalité sur le même principe : Chauffée au sein d'une liqueur fortement alcaline, la glycose se décompose et s'oxyde aux dépens de ce qui l'entoure. Le protoxyde de cuivre CuO perd la moitié de son oygène et se transforme en sous-oxyde, ou oxydule Cu^2O qui se précipite sous forme de poudre jaune orange ou rouge.

Procédé de Trommer. — Le procédé de Trommer consiste à ajouter à la liqueur sucrée, successivement le sulfate de cuivre et la potasse. La potasse est doublement nécessaire à la réaction : d'abord pour faciliter l'oxydation du sucre, comme nous venons de le dire, ensuite

pour saturer l'acide sulfurique mis en liberté par la précipitation de l'oxydule. La teinte bleue et transparente du sulfate de cuivre est alors remplacée par une coloration rougeâtre plus ou moins foncée suivant la quantité de sucre. La présence du sucre se caractérise donc par la décoloration du liquide et la précipitation de l'oxydule cuivrique.

Procédé de Barreswil et de Fehling. — Ce procédé est extrêmement sensible. Il constitue un moyen de recherche fort précieux et très-commode.

La réactif de Barreswill contient réunies les deux substances que Tommer faisait agir séparément. La solution exige, pour se faire, l'introduction d'une certaine quantité de crème de tartre ou bitartrate de potasse. Pour neutraliser l'acide en excès, il faut ajouter un peu de carbonate de soude au bitartrate.

Voici le manuel de la préparation du liquide :

On dissout 50 grammes de bitartrate de potasse et 40 grammes de carbonate de soude dans 306 grammes d'eau ; on ajoute à la solution 30 grammes de sulfate de cuivre. On porte à l'ébullition, puis on laisse refroidir.

D'autre part, on a dissous 40 grammes de potasse à la chaux dans 125 centimètres cubes d'eau. On mélange les liqueurs et l'on ajoute de l'eau jusqu'à les amener au volume d'un litre.

La liqueur de Fehling s'obtient à peu près de la même façon ; seulement la soude caustique remplace la potasse à la chaux.

Le réactif, préparé comme nous venons de l'indiquer,

est conservé dans des flacons noirs, à l'abri des rayons chimiques de la lumière solaire pour éviter la précipitation spontanée de l'oxydule de cuivre.

Il y a deux remarques à faire ici. D'abord la glycose seule est manifestée par les réactifs de Barreswill et de Fehling; la saccharose reste sans altération sous leur influence.

En second lieu, la réaction se développe instantanément à la température de l'ébullition; elle est lente, mais peut s'effectuer à froid.

Nous avons maintenant en main un procédé très-commode. Pour juger de la présence ou de l'absence du sucre dans une liqueur, il suffit d'y ajouter une petite quantité du réactif et de faire bouillir. S'il y a décoloration et précipitation d'une matière jaune ou rougeâtre (oxydule de cuivre), nous concluons à une réaction de la glycose.

La conclusion toutefois n'est absolument rigoureuse que lorsque l'on a tenu compte des exceptions que nous allons signaler. D'abord il faut savoir que d'autres substances que la glycose peuvent donner naissance au précipité d'oxydule; — d'autre part, certaines substances peuvent empêcher le précipité alors même que la liqueur contiendrait vraiment de la glycose.

Les substances qui masquent la glycose sont : les sels ammoniacaux (car l'ammoniaque en excès redissout l'oxydule Cu^2O en donnant une coloration bleue), les albuminoïdes, albumine, fibrine, créatine, créatinine, qui, sous l'action de la potasse à chaud, laissent dégager l'ammoniaque. Aussi, la première chose à faire est de

se débarrasser de ces substances si l'on en soupçonne l'existence.

Les matières qui agissent comme la glycose sont : les aldéhydes, l'acide urique, la leucine, l'hypoxanthine, le mucus, la cellulose, la tannine, le tannin, le chloroforme et le chloral, etc.

Une des opérations les plus importantes est donc de préparer le liquide organique qu'on veut examiner de manière à le débarrasser de toutes les substances qui peuvent tromper sur la présence du sucre. Il y a dans l'urine de l'homme, et des animaux carnivores en particulier, des matières qu'il importe d'écarter; nous y reviendrons plus loin en traitant la question de la présence normale du sucre dans l'urine.

Voici une formule de préparation pour le liquide de Fehling qui est généralement employée :

On prend :	Sulfate de cuivre..............	36gr 46
	Sel de Seignette...............	200 00
	Lessive de soude (24° Baumé)	500 cent. cubes.

On fait dissoudre et l'on ajoute une quantité d'eau suffisante pour faire un litre.

Procédés physiologiques. — Après les moyens chimiques, nous trouvons dans un quatrième groupe les moyens que nous appelons physiologiques, parce qu'ils reposent sur le développement d'organismes inférieurs spéciaux. Ils se réduisent à un seul : la fermentation.

Tout le monde sait depuis longtemps que les liqueurs organiques sucrées, abandonnées à une certaine température, subissent une fermentation qui donne de l'acide carbonique et de l'alcool. Quevenne est, je crois, le pre-

mier qui ait observé la fermentation spontanée dans les urines diabétiques et qui y ait retrouvé le dépôt de levûre de bière habituel à toute fermentation alcoolique.

Sous l'influence de la levûre de bière, *Mycoderma Cerevisiæ*, le sucre se dedouble en alcool et acide carbonique.

$$\underset{\text{Glycose.}}{C^{12}H^{12}O^{12}} = \underset{\text{Alcool.}}{2C^4H^6O^2} + \underset{\text{Acide carbonique.}}{2C^2O^4}$$

Pour constater la présence du sucre dans un liquide, on lui ajoutera de la levûre de bière et l'on placera le mélange dans un appareil convenable pour recueillir le gaz qui se développera, l'alcool restant en dissolution dans la liqueur. On constatera que le gaz formé est de l'acide carbonique en absorbant par de la potasse ou le faisant passer dans de l'eau de chaux ou de baryte, où il se produira un précipité de carbonate de ces bases. On pourra prendre ensuite le liquide de fermentation pur ou lorsqu'il est mélangé de potasse, le distiller et constater l'alcool à ses caractères physiques si l'on en a assez, ou à la réduction du chromate de potasse si l'on n'en obtient que de faibles quantités.

J'ai autrefois constaté sous le microscope la formation de levûre de bière dans les liquides organiques sucrés. C'est un moyen que j'ai recommandé pour reconnaître le sucre dans le sérum du sang en particulier. Nous reviendrons plus tard sur ce sujet.

Nous avons appris à reconnaître l'existence du sucre dans le liquide urinaire. Mais cette simple constatation ne suffit pas ; il faut encore déterminer dans quelles proportions la matière sucrée s'y rencontre. Le problème

du *dosage* s'impose donc à nous, et il doit être résolu avant que nous songions à aborder fructueusement aucune recherche ultérieure. Nous devons être en état d'apprécier la quantité de glycose, de juger si cette quantité augmente ou diminue dans telle ou telle circonstance, et de combien elle a changé. Les procédés de dosage permettront de suivre ces variations et d'attribuer aux conditions qui les produisent la part d'influence qui leur revient. L'action des différents états physiologiques ou morbides, de l'abstinence, de la digestion, de l'alimentation, de la fièvre, des maladies, sur l'intensité de la glycosurie, voilà autant de renseignements indispensables au physiologiste et que les moyens docimasiques pourront seuls lui procurer. Le médecin n'a pas moins besoin de connaître l'influence de la médication qu'il a instituée et d'en mesurer l'efficacité.

Les procédés de dosage, ainsi que les réactifs eux-mêmes, se réduisent à trois : les procédés physiques saccharimétriques; les procédés chimiques par le réactif cuprique dosé; les procédés physiologiques, la fermentation. Chacun d'eux peut faire connaître la quantité de matière sucrée du liquide urinaire; mais le procédé chimique réunit seul les conditions d'exactitude et de sensibilité nécessaires pour la poursuite des recherches délicates. Cependant l'emploi du saccharimètre ou de la fermentation peut avoir, dans certains cas, des avantages spéciaux. C'est pourquoi nous devons nous en préoccuper ici.

Nous ne reviendrons pas sur ce que nous avons déjà dit du procédé physique de dosage saccharimétrique

avec l'appareil de Soleil modifié par M. Duboscq. Nous renvoyons à plus tard la distinction des mélanges de *saccharose*, de *lévulose* et de *glycose*.

Pour doser le sucre-glycose par la méthode chimique que Barreswill a donnée le premier (1), on emploie une liqueur titrée. Le titrage peut être fait d'avance ou bien au moment même de l'opération. Le liquide de Fehling est aujourd'hui préféré parce qu'il a été reconnu que le réactif à base de soude est moins altérable que celui à base de potasse. Nous emploierons donc la formule du liquide de Fehling précédemment donnée (voyez page 116); nous savons que 10 centimètres cubes de la liqueur sont précipités et décolorés par 5 centigrammes de sucre, autrement dit que 1 centimètre cube de liqueur bleue répond à 5 milligrammes de sucre.

Si la liqueur n'a pas été préparée dans les conditions indiquées, ou bien si l'on n'est pas sûr de son titre, il faut commencer par le déterminer à nouveau. Pour cela, on chauffera dans un petit matras 10 centimètres cubes de la liqueur cuivrique, et on versera goutte à goutte, au moyen d'une burette graduée, la solution sucrée dont le titre est connu, jusqu'à ce que la décoloration soit complète. Une simple lecture fera connaître la quantité de glycose employée : c'est précisément la quantité qui correspond à 10 centimètres cubes de la liqueur d'épreuve.

(1) Voyez le *Rapport fait à la Société d'encouragement sur le concours relatif à la découverte d'un moyen saccharimétrique propre à faire connaître promptement la quantité de sucre contenue dans la betterave ou dans tout autre produit sucré*, par M. Eugène Peligot, 1845, p. 301.

Cette détermination préalable étant faite, rien ne sera plus simple que de doser la teneur en sucre d'un liquide quelconque. Il n'y a de difficulté que dans l'appréciation du moment où l'on doit considérer la précipitation comme complète. La pratique et l'habitude conduisent à apprécier ce moment avec une exactitude satisfaisante. Seulement il faut agir vite parce que la rentrée de l'air recolore la liqueur bleue. Pour éviter cette cause d'erreur, on peut empêcher la rentrée de l'air par une soupape appropriée.

Il y a une autre précaution dont je ne néglige jamais de recommander l'observation. C'est d'ajouter toujours de la potasse caustique à la liqueur cupro-sodique ou cupro-potassique avant de la faire agir. La réaction est plus nette et plus rapide. L'oxydule cuivrique reste même en dissolution au lieu de se précipiter, ce qui fait qu'on n'a à tenir compte que de la décoloration.

Les procédés que nous venons d'exposer permettent de constater la présence du sucre et d'en doser la quantité. Toutefois, ce moyen de détermination est indirect : il est fondé sur des propriétés qui appartiennent bien à la glycose, mais qui n'appartiennent pas à elle seule. De là une incertitude. Le seul moyen absolument rigoureux consisterait à retirer directement le sucre du liquide qui le contient et de le représenter en nature. Voici le procédé que j'emploie depuis bien longtemps pour retirer le sucre en nature rapidement et sur de petites quantités. On prend le liquide sucré, on l'évapore à siccité, on reprend par l'alcool et on décolore par le noir

animal lavé. On a ainsi une solution alcoolique incolore du sucre à peu près pur contenu dans le liquide. On ajoute de l'éther trois ou quatre fois la quantité d'alcool; il se forme un trouble blanchâtre et le sucre se dépose au fond du tube ou sur ses parois. Le chloroforme précipite aussi le sucre de la dissolution alcoolique; mais l'éther est préférable parce qu'il ne donne pas de réduction avec les liquides cuivreux alcalins.

On peut dire qu'en dehors de l'extraction du sucre, il n'y a qu'empirisme; la réduction de la liqueur cupropotassique est un caractère empirique : la rotation du plan de polarisation est aussi un caractère empirique de la présence du sucre.

Nous avons déjà indiqué les précautions à prendre pour se débarrasser des causes d'erreur; nous n'avons plus à les rappeler.

Sur la fermentation, on fonde un troisième procédé de dosage, beaucoup moins empirique que les précédents. La propriété de fermenter est, en effet, la propriété la plus spéciale et la plus caractéristique de la matière sucrée.

La fermentation, comme nous l'avons dit, consiste dans le dédoublement en alcool et acide carbonique qu'éprouve la matière sucrée, mise en présence d'un corps organisé, d'un ferment particulier, le *Mycoderma Cerevisiæ*, ou levûre de bière.

Nous savons déjà qu'on rendait compte de la réaction au moyen de la formule suivante :

$$\underset{\text{Glycose.}}{C^{12}H^{12}O^{12}} = \underset{\text{Alcool.}}{2C^{4}H^{6}O^{2}} + \underset{\text{Acide carbonique.}}{2C^{2}O^{4}}$$

On supposait donc, avec Liebig, que la glycose était séparée en deux parties, dont elle-même pouvait être considérée comme la somme exacte. Cette idée théorique est fausse : la glycose n'est pas décomposée comme le ferait croire la formule précédente ; la fermentation n'est pas un dédoublement aussi simple qu'on l'imaginait.

C'est M. Pasteur qui a redressé cette erreur. Il a trouvé constamment parmi les produits de la réaction des substances, dont l'explication classique ne rendait pas compte, à savoir : 3 ou 4 centièmes de glycérine, 1 centième de cellulose et 6 à 7 millièmes d'acide succinique. La quantité de ces éléments varie sous certaines conditions, en particulier avec la température ; leur présence est constante ; ils apparaissent invariablement dans toute fermentation.

Ainsi, la formule donnée plus haut n'est qu'approximative ; elle n'est pas rigoureusement exacte : l'erreur commise en l'appliquant est toutefois minime, et comme elle est à peu près constante, on pourrait encore à la rigueur faire servir la fermentation aux déterminations docimasiques comparatives.

D'après cette formule, 1 centimètre cube d'acide carbonique pris dans les conditions normales à 15° correspondrait à 3^{mmgr},88 de glycose sèche.

Pour connaître la quantité de sucre que renferme une liqueur, on y ajoutera de la levûre de bière lavée en petite proportion. La fermentation se développera et l'on recueillera l'acide carbonique exhalé. En multipliant le nombre de centimètres cubes de gaz par 3,88, on aura le nombre de milligrammes de glycose. Il faut tenir

compte du gaz dissous dans le liquide aquoso-alcoolique, et l'ajouter à celui qui fait atmosphère au-dessus : on prend ordinairement pour ce volume additionnel le volume même du liquide, en admettant que la liqueur aquoso-alcoolique dissout son volume du gaz. Ainsi, en opérant vers 15° comme température moyenne, on mesurera le volume occupé par le gaz et le liquide, et en multipliant le nombre de centimètres cubes par 3,88, on aura le poids du sucre.

Il y a vingt ans, le dosage par la fermentation était en grand honneur et en grand usage. Aujourd'hui, il est à peu près abandonné : il a cédé la place au dosage chimique. Ce sera d'ailleurs de ce dernier que nous ferons principalement usage dans la suite de nos recherches.

QUATRIÈME LEÇON

SOMMAIRE : La glycosurie n'est que la conséquence de la *glycémie*. — Recherche du sucre dans le sang. — Expériences démontrant la glycémie physiologique. — Conditions expérimentales dont il faut tenir compte. — L'absence du sucre dans le sang est un phénomène morbide.

MESSIEURS.

Maintenant que nous possédons des moyens de déceler la matière sucrée et la possibilité d'en déterminer les proportions partout où elle existe, nous pouvons revenir à notre problème, l'étude physiologique du diabète, et en aborder la solution d'une manière fructueuse. Il s'agira d'abord de suivre la production et la circulation de la matière sucrée dans l'organisme.

Le diabète, nous l'avons vu, se caractérise par la présence du sucre dans le liquide urinaire. La glycosurie, en un mot, est le symptôme pathognomonique de cette maladie. C'est un signe net, précis, que nous savons reconnaître facilement, mais c'est en outre un symptôme dont nous devons rechercher le sens et donner l'explication. Pour cela il nous faut remonter à la source du phénomène et savoir d'où vient cette matière sucrée que l'on voit apparaître dans la sécrétion urinaire. La glande qui sécrète l'urine, c'est le rein. On sait que cet organe est un appareil purement excréteur, c'est-à-dire qu'il n'élabore pas lui-même la matière qu'il rejette : sa fonction est principalement celle d'un filtre.

Ainsi, le sucre qui est éliminé par les reins, ne doit pas être attribué à cet organe. Il existe préformé dans le sang, comme tous les autres éléments de l'urine. La *glycosurie* n'est que la conséquence de la *glycémie*.

Cette vue théorique est absolument vérifiée par l'expérience. Le sucre existe réellement dans le sang, avant de se montrer dans l'urine. Le rein l'élimine comme il élimine d'autres substances. D'autres sécrétions que l'urine peuvent d'ailleurs se comporter de la même façon.

Nous serons donc entraînés à pénétrer plus profondément dans l'organisme et à rechercher le sucre dans le sang. Nous étudierons d'abord la *glycémie* ou la *mélitémie*.

La première question que nous ayons à nous poser est celle-ci : Pouvons-nous déceler le sucre dans le sang, et constater sa présence avec exactitude ? A cette question, je réponds par l'affirmative.

Le procédé que je vais employer devant vous pour déceler la présence du sucre dans le sang est celui que j'ai donné il y a plus de vingt ans (1), et que beaucoup d'expérimentateurs ont employé pour son exactitude et sa commodité. Je prends, ainsi que vous le voyez, 25 grammes de sang artériel qu'on vient de retirer de la carotide d'un chien, j'y ajoute 25 grammes de sulfate de soude en petits cristaux, et sans aucune addition d'eau. Je fais cuire avec les précautions convenables, à feu nu, dans une capsule de porcelaine, en remuant le

(1) Voyez *Leçons au Collége de France*, 1855, p. 45.

mélange pour que la cuisson soit bien égale partout. L'ébullition s'établit, le caillot sanguin se crispe, devient noir et j'obtiens un liquide limpide qui passe sur le filtre, et qui n'est autre chose qu'une dissolution de sulfate de soude sucrée.

En mêlant ce liquide (maintenu chaud pour éviter la cristallisation du sulfate de soude) avec un peu de liqueur de Fehling, on voit un précipité d'oxydule rouge se manifester.

Si l'on a de plus grandes quantités de sang à sa disposition, on peut encore précipiter le sang par l'alcool, filtrer et évaporer la solution alcoolique sucrée. On reprend le résidu par l'eau et on y constate la présence du sucre par la fermentation ou par d'autres réactions appropriées.

Nous verrons plus tard comment j'ai établi que la glycémie est un phénomène physiologique constant chez l'homme et les animaux, soit à jeun, soit avec une alimentation quelconque.

Avant mes recherches, on avait signalé sans doute la présence du sucre dans le sang, mais seulement à titre d'exception, comme la conséquence d'un état morbide.

Les premières analyses du sang que l'on trouve dans la science sont muettes sur la question de la présence du sucre. On ne l'avait pas recherché, et du reste on ne possédait pas encore de moyens pour cela. C'est, dans des temps relativement très-rapprochés de nous que les médecins et les chimistes se sont préoccupés de ce problème. Mais, dans tous ces cas, l'apparition du sucre dans le sang fut considérée comme un nouveau

symptôme de l'affection diabétique, comme un phénomène morbide, conséquence du même état pathologique.

D'un autre côté, on trouva que certaines conditions physiologiques pouvaient réaliser accidentellement le même phénomène de glycémie.

On put ainsi attribuer à l'alimentation une influence considérable sur la production du sucre dans l'organisme et son passage dans le sang. La matière sucrée est en effet une étape dans la transformation des matières féculentes. La digestion des substances amylacées, pain, pomme de terre, farineux, conduit à la dextrine, puis au sucre. Quant aux transformations ultérieures, elles sont moins régulières et moins certaines.

Dès lors on fut tenté d'attribuer l'apparition du sucre à un arrêt dans l'évolution digestive des matières amylacées qui, au lieu d'atteindre au terme de leur transformation, étaient fixées dans une des phases intermédiaires. Une perversion de fonctions digestives arrêtait suivant eux l'animalisation ou la transformation des féculents; le sucre persistait au lieu de se détruire : le diabète en était la conséquence.

En résumé, tous les auteurs s'accordaient à attribuer au sucre du sang une origine alimentaire. La *glycémie* soit normale, soit diabétique était toujours rapportée à l'alimentation.

Tel était l'état de la question lorsque je commençai mes recherches en 1847. Je montrai, ainsi que je l'ai déjà dit, que la glycémie est indépendante de l'alimentation; qu'elle se rencontre chez l'homme et chez

les animaux nourris de viande ou soumis à l'abstinence. Je prouvai que la présence du sucre dans le sang est un fait normal coïncidant toujours avec l'état de santé et ne disparaissant que lorsque la nutrition était arrêtée. De sorte qu'au lieu d'admettre, comme mes prédécesseurs, que la glycémie fût un fait pathologique ou accidentel, je fis voir que la proposition contraire était vraie, et que c'était l'absence de sucre dans le sang qui constituait le véritable fait anormal.

Il s'agira plus tard de vous démontrer expérimentalement cette dernière proposition ; rien ne sera plus facile, et vous verrez que les expériences physiologiques ont, quand elles sont placées dans leur déterminisme spécial, la netteté et la rigueur des expériences physico-chimiques.

Je vous rappellerai tout d'abord une recommandation essentielle, c'est qu'il faut toujours opérer extemporanément. Si, ayant tiré le sang de la veine ou de l'artère, on abandonnait le liquide sanguin à lui-même, remettant la constatation à plus tard, l'expérience ne réussirait plus : elle donnerait des résultats différents de ceux qu'elle doit donner. La recherche du sucre, je le répète, a besoin d'être faite immédiatement : elle ne doit jamais être renvoyée au lendemain. Il arrive, en effet, que le sucre fermente et se détruit dans l'intervalle, plus ou moins vite, suivant la température ambiante, de telle sorte que bientôt on n'en trouve plus aucune trace malgré l'emploi des procédés les plus parfaits. On comprend par là l'importance de notre prescription, puisque le résultat de l'expérience en dépend,

et que les conclusions peuvent être opposées selon qu'on l'observera ou non. Les recommandations de ce genre sont essentielles. En physiologie, les erreurs, les contradictions incessantes qui encombrent chaque jour la science n'ont généralement pas d'autres causes. Beaucoup de physiologistes ne semblent pas bien comprendre encore l'importance du déterminisme vital ou physiologique. Il ne sert à rien de recourir à des procédés physiques d'une extrême délicatesse si le mode d'observation est vicieux et si l'organisme sur lequel on opère comporte de grossières erreurs physiologiques.

Il m'est arrivé souvent de lire des récits d'expériences qui paraissaient être exécutées avec la dernière rigueur : l'auteur prenait l'état hygrométrique de l'air, la température, la pression barométrique, en dixièmes de millimètre, mais il négligeait de nous informer si l'animal était malade ou bien portant, à jeun ou en digestion ; si l'opération était exécutée immédiatement ou le lendemain.

Une pareille manière de procéder ne saurait conduire qu'à des résultats entachés d'erreur. J'ai signalé dans mes leçons, toutes les fois que l'occasion s'en est présentée, les conditions expérimentales organiques tirées de l'animal lui-même. C'est sur cette base que doit reposer toute la discipline de l'expérimentation physiologique, discipline qui manque encore maintenant. J'ai depuis longtemps commencé un ouvrage sur ce sujet ; j'ai l'intention de le reprendre dans mes cours prochains, parce que j'ai la profonde conviction qu'en établissant aujourd'hui cette discipline physiologique

expérimentale on peut rendre les plus grands services à la science.

Cette observation faite, revenons à notre sujet et recherchons le sucre du sang chez des animaux placés dans les diverses conditions physiologiques.

Nous allons d'abord opérer sur un chien en digestion de viande. On a ouvert, comme vous le voyez, la carotide pour recueillir le sang artériel, et la jugulaire pour avoir le sang veineux. Nous mêlons à ces liquides un volume à peu près égal de sulfate de soude en petits cristaux; puis, nous filtrons le mélange. La liqueur passe limpide et décolorée. Nous versons quelques gouttes de réactif cupro-potassique, la décoloration se produit bientôt et, par le refroidissement, apparaît le précipité rougeâtre d'oxydule de cuivre.

En second lieu, nous opérons sur un chien à jeun. Ces animaux nous viennent de la fourrière où l'on recueille tous les chiens errants de la capitale. Souvent ils sont restés longtemps sans manger, et, en tout cas, ils ne prennent rien pendant leur séjour à la fourrière. Ce sont, du reste, des animaux sacrifiés ; il n'y a d'autre perspective pour eux que d'être pendus, et le genre de mort que nous leur imposons dans l'intérêt de la science n'est pas le plus cruel. Voici donc le sang d'un animal qui est resté pendant quatre jours sans nourriture. Le traitement ordinaire est appliqué aux deux échantillons, veineux et artériel, et nous voyons une précipitation abondante d'oxydule de cuivre qui vient trahir l'existence d'une quantité notable de sucre.

Ainsi l'abstinence prolongée ne fait pas disparaître

le sucre dans le sang. Nous avons mis un chien à l'abstinence absolue; on le saignait quotidiennement : après huit jours de ce régime, le sucre persistait toujours dans le sang artériel et veineux. Au moment de la mort par épuisement on en trouvait encore, mais seulement en proportion de plus en plus faible.

Voici maintenant un lapin en digestion de choux et de carottes; nous lui prenons du sang artériel dans la carotide, et nous le traitons immédiatement par le sulfate de soude, ainsi qu'il a été dit. Nous y décelons la présence du sucre avec la plus grande facilité.

Sur le sang total d'un poulet qu'on a obtenu en coupant subitement la tête à l'animal, nous constatons, à l'aide de nos moyens ordinaires, la présence du sucre de la manière la plus évidente.

Toutes ces expériences sont claires, faciles à exécuter; elles donnent toujours les mêmes résultats.

Il en ressort cette conclusion très-nette que :

La glycémie est indépendante de l'état morbide diabétique et indépendante de l'alimentation; elle est un phénomène normal et constant de l'organisme à l'état de santé.

Il y a déjà plus de vingt ans que j'ai annoncé ces faits et que dans mes cours je les ai rendus palpables et visibles par des expériences irréfutables. Cependant la vérité est si lente à se faire jour que ces résultats semblent ignorés ou très-mal compris de beaucoup de médecins. Cela tient, je le répète, au défaut de discipline dans l'expérimentation physiologique, qui fait que les expériences s'opposent contradictoirement quand elles

sont exécutées dans des conditions dissemblables et à des points de vue différents.

Il m'est arrivé de lire dans une publication médicale toute récente des assertions contraires à celles que je viens d'émettre, et qui ne s'appuient sur rien. On admet, par exemple, deux espèces de glycémie : la glycémie physiologique, qui n'est qu'un phénomène accidentel passager, et la glycémie persistante, qui n'est autre chose que le diabète.

Cela n'est pas exact. Il n'y a qu'une espèce de glycémie; elle est constante, permanente, soit pendant le diabète, soit en dehors de cet état morbide. Seulement elle a des degrés : la glycémie au-dessous de 3 à 4 pour 1000 n'amène pas la glycosurie; mais au-dessus, la glycosurie se produit. Or, après le repas, la glycémie augmente, à jeun elle diminue d'intensité. Maintenant il peut arriver que cette glycémie, qui peut atteindre 3 pour 1000 dans l'état normal du rein sans laisser passer le sucre ne puisse pas aller jusqu'à ce point sans produire la glycosurie si le rein lui-même est malade et devient plus sensible à l'élimination du principe sucré. On le voit, ce problème est complexe, mais il ne cesse jamais d'être un problème physiologique. Le passage de l'état normal à l'état pathologique est impossible à saisir, et aucune question plus que le diabète n'est propre à montrer la fusion intime de la physiologie et de la pathologie.

On comprend combien doivent être déroutés les médecins qui s'appuient sur des données physiologiques erronées et incomplètes. Ce qui manque aujourd'hui aux

médecins, ce ne sont pas les connaissances cliniques, mais bien des connaissances physiologiques exactes. On peut reprocher quelquefois à ceux d'entre eux qui ne repoussent pas les faits physiologiques, de les accepter sans discernement et d'en faire trop facilement le point de départ de leurs fragiles explications. Quelle confiance peuvent mériter des théories pathologiques fondées sur des faits physiologiques inexacts? C'est un édifice qui pèche par la base.

La clinique et la physiologie ne peuvent jamais être en désaccord : il n'y a qu'une science biologique ou science de la vie, comprenant l'état normal et l'état morbide.

Nous avons montré que l'absence du sucre dans le sang est le phénomène réellement morbide, c'est-à-dire incompatible avec la vie. Nous vérifierons cette assertion en clinique par l'épreuve du sang de la saignée chez l'homme et les animaux malades. Nous pouvons d'autre part rendre un animal malade, donner la fièvre à un chien; et alors, soit que l'animal continue à manger, comme cela arrive souvent aux chiens, aux chevaux ou aux bœufs fiévreux, soit qu'il refuse toute nourriture, nous constaterons que la glycémie existe toujours et qu'elle ne se modifie, somme toute, que dans la mesure où se modifient les phénomènes généraux de la nutrition. C'est à raison de cette importance de la question physiologique de la glycémie qui est en quelque sorte la clef du diabète que nous allons, dans les leçons suivantes, retracer devant vous l'histoire complète du sucre dans le sang et dans les liquides des animaux.

CINQUIÈME LEÇON

Sommaire : Du sucre dans le sang. — Du sang comme milieu intérieur. — Progrès réalisés dans les procédés d'analyse du sang. — Des *procédés* de l'organisme vivant et des procédés de la chimie. — Histoire du sucre dans les deux règnes, animal et végétal. — Revue historique et critique de la question de la formation du sucre dans l'organisme animal. — Le sucre de l'urine est-il un produit pathologique du rein ? — Vient-il toujours des aliments ? — Découverte de la formation permanente du sucre dans l'organisme animal.

Messieurs,

Du moment que nous avons montré l'existence normale et constante du sucre dans le sang, il nous devient nécessaire de préciser l'étude de la question de la glycémie physiologique et, par une critique expérimentale rigoureuse, d'écarter tous les éléments de doute, résultats d'expériences irrégulièrement conduites, et sur lesquelles je vous ai déjà donné quelques aperçus.

La question du sucre, considéré comme un élément essentiel de l'organisme des animaux, peut être abordée par un certain nombre de côtés tous également légitimes : si nous tenons à la récapituler ici en prenant la constitution du sang comme point de départ, c'est que l'importance du sang, considéré comme *milieu intérieur*, nous paraît suffisamment justifier ce choix. A plusieurs reprises déjà nous avons assez insisté sur cette manière d'envisager le liquide sanguin pour qu'il soit inutile d'y

revenir ici (1). Je vous rappellerai seulement que, parmi les substances diverses que l'on rencontre dans le sang, il en est qui viennent de l'extérieur et y retournent en nature : tels sont les éléments minéraux, l'eau, les gaz, etc. ; d'autres éléments organiques ou organisés du sang viennent au contraire du dedans, c'est-à-dire de l'organisme lui-même : c'est là que naissent, que se forment ces principes, c'est là qu'ils meurent ou se détruisent! Dans cette manière de voir, le sang n'est pas, comme on pourrait le croire d'après certaines théories, un simple résultat de liquéfaction alimentaire ; c'est un produit, mais un produit modifié, pour ainsi dire sécrété, qui a évolué, et c'est précisément cette évolution qu'il est important d'étudier. A ce point de vue, le sucre a son évolution dans l'organisme, et nous devons non-seulement nous occuper de sa présence dans le sang, mais y considérer son *origine* et sa *fin ;* car, ainsi que je le disais, le sucre est une de ces substances qui naissent et meurent dans le sang.

On peut dire que les progrès de la physiologie, telle que l'ont faite les recherches modernes, ont marché de pair avec ceux de l'analyse chimique du sang. On s'est d'abord contenté d'analyser le sang après l'avoir laissé se coaguler ; alors on prenait d'une part le *caillot*, d'autre part le *sérum;* on dosait et l'on étudiait dans le premier les globules et la fibrine qui les emprisonne; dans le second, l'eau, les sels et l'albumine qui le constituent essentiellement. Dans ces analyses, on considérait, mais

(1) Voyez mes *Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie*. Paris, 1875. (Leçons 1 et 2.)

à tort, le liquide qui imbibe les globules comme identique avec le sérum lui-même. Puis, au lieu de laisser la fibrine emprisonner les globules en se coagulant, on a obtenu cette substance en l'isolant par le battage : on a *défibriné* le sang. — Enfin, plus récemment, on a mis le sang, à sa sortie du vaisseau, dans des conditions telles qu'il pouvait conserver sa liquidité et ses propriétés physiques normales; la séparation de la fibrine et des globules s'effectuait alors spontanément et normalement, sans aucun artifice expérimental. Le froid, les sels de soude, etc., sont des moyens qui ont été mis en usage dans ce but, et dont je vous ai déjà entretenu à plusieurs reprises.

On est arrivé ainsi à déterminer successivement d'une manière plus précise la composition du sang et sa constitution, c'est-à-dire la manière dont les diverses substances qu'on y rencontre sont réparties dans ses différents éléments (globules, plasma, fibrine, sérum). Mais dans ces analyses, dont tous les traités de physiologie, même les plus élémentaires, présentent toujours un tableau résumé, on a pris l'habitude de négliger certaines substances, au nombre desquelles se trouve le sucre, soit que ces substances ne fussent qu'imparfaitement recherchées, soit que des notions incomplètes sur leur importance et sur leur présence constante dussent fatalement amener cet oubli. Il faut aussi se rendre bien compte de l'état peu avancé de la chimie biologique, science aujourd'hui à peine ébauchée et si imparfaite que les chimistes les plus éminents lui accordent à peine le nom de science. Et, en effet, l'étude des substances orga-

niques les plus importantes pour le physiologiste, celle des albuminoïdes, par exemple, ne nous présente encore qu'une masse de faits incoordonnés, sans notions précises non-seulement sur l'évolution, mais encore sur la composition de ces substances; au milieu de ce chaos, la chimie animale n'est encore, à ce qu'il faut espérer qu'elle sera un jour, que ce que l'alchimie serait à la chimie moderne.

En entreprenant l'histoire chimique et physiologique du sucre dans l'organisme, et en la rattachant à l'étude du sang, nous chercherons non-seulement à établir, malgré de trop nombreuses lacunes, ce que pourrait être l'histoire complète d'un point de chimie physiologique, mais nous chercherons encore à montrer dans quel esprit et par quelle méthode d'investigation doivent être entreprises les recherches de chimie biologique. La chimie et la physiologie, malgré leur association apparente, ne sont encore que trop souvent complétement séparées dans leurs points de vue. Nombre de chimistes, à propos d'un fait purement chimique, se lancent dans des hypothèses de physiologie absolues et qui n'ont pas le caractère de mobilité et de spécialité des phénomènes de la vie; ils font de la physiologie chimique, mais non de la chimie physiologique. De même, les physiologistes qui se consacrent plus spécialement aux expériences sur les animaux ne se soucient pas assez, en présence d'une transformation qu'ils constatent dans l'organisme, de mettre leurs hypothèses en accord avec les lois précises de la chimie, à laquelle ils empruntent hardiment leurs explications;

ici encore nous ne trouvons pas le véritable esprit de la chimie biologique.

Il faut, en effet, bien comprendre que dans les phénomènes qui se passent dans les êtres vivants, quoique les grandes lois de la chimie conservent toute leur rigueur, les procédés mis en œuvre sont le plus souvent différents de ceux que le chimiste connaît et étudie dans son laboratoire. Le point de départ, le résultat final peuvent être les mêmes; mais les moyens d'action, les états de passage, les *procédés* en un mot sont autres dans les organes et les tissus que dans les cornues et les éprouvettes du chimiste.

Un exemple célèbre fera mieux comprendre notre pensée. Lavoisier découvre le phénomène intime qui constitue la combustion telle qu'elle se passe dans nos fourneaux, et il prouve que la combinaison de l'oxygène et des matériaux combustibles est la source de la chaleur dans ces circonstances; puis il voit que dans la respiration se manifestent des résultats semblables : de l'acide carbonique est produit comme dans la combustion ordinaire du charbon, de la chaleur est dégagée. Dans les deux cas, les éléments qui se combineront sont les mêmes; les produits de la combinaison sont identiques; mais est-ce à dire que les procédés mis en œuvre par l'organisme ne diffèrent pas de ce qui se passe dans un fourneau allumé? Est-ce à dire que le poumon, au niveau duquel se dégage l'acide carbonique produit par l'animal, puisse être comparé, identifié avec ce fourneau? Les recherches plus modernes ont répondu par la négative à cette identification, que Lavoisier paraît avoir

conçue, mais que ses successeurs ont admise sans réserves. Les phénomènes de combustions organiques, quelque semblables qu'ils soient aux résultats de la combustion du foyer, en diffèrent complétement par leur intensité et par leurs procédés compliqués. Les sources et le mode de production de la chaleur animale, bien que cette chaleur ne diffère en rien, quant à sa nature, de celle que dégage un charbon incandescent, sont si variés, si compliqués et si différents de ce qui se passe dans ce dernier cas, que cette étude, malgré les progrès qu'elle a accomplis dans ces dernières années, est encore une des questions les plus difficiles et les plus complexes de la physiologie animale.

Je citerai encore un autre exemple : de l'amidon est introduit dans le tube digestif, et bientôt on le trouve transformé en dextrine et en sucre. Le chimiste opère tous les jours une transformation semblable par l'ébullition et à l'aide des acides. Pourrons-nous en induire légitimement que dans les voies digestives l'amidon se trouve en présence d'acides puissants et d'une chaleur suffisante pour amener une transformation semblable? Nous savons bien aujourd'hui qu'il n'en est pas ainsi. L'amidon est le même dans les deux cas; le résultat de la transformation est également identique, et cependant il n'y a rien de semblable dans les procédés par lesquels la mutation chimique s'est opérée.

Il faut donc bien se garder de croire que tout est élucidé en chimie physiologique lorsque l'on a déterminé les points de départ et les résultats définitifs d'une transformation, d'une évolution chimique. Tout alors reste

encore à faire, car il faut déterminer, et c'est là le plus difficile, les modes et les actions intimes, organiques et cellulaires, par lesquels s'opèrent ces transformations. Vouloir les induire *à priori*, en les comparant à ce que nous connaissons en dehors de l'organisme et à ce que nous pouvons réaliser dans le laboratoire de chimie, ce serait à peu près comme si, permettez-moi encore cette comparaison, après avoir constaté que l'organe de la torpille dégage de l'électricité identique avec celle de nos appareils de physique, nous supposions que cet organe renferme du cuivre et du zinc comme les piles qui sont nos sources ordinaires d'électricité.

Ces considérations générales (1) trouveront précisément leurs applications dans l'étude du sucre dans le sang; nous aurons, en effet, non-seulement à faire l'étude critique des procédés mis en usage pour révéler la présence de cette matière, mais encore, après l'avoir constatée, nous aurons à nous demander quelles sont ses sources : si elle vient uniquement de l'extérieur ou si l'organisme est capable d'en former ; et dans ce cas, de même que pour les transformations de cette matière elle-même, nous aurons à voir si les procédés dont se sert l'organisme sont les mêmes que ceux dont les analyses, les synthèses ou les dédoublements de la chimie de laboratoire peuvent nous donner l'idée.

Enfin l'étude du sucre dans le sang, en nous permettant d'aborder sans aucune idée préconçue la question d'origine de cette substance dans l'organisme, nous

(1) Voyez, pour de plus amples développements, *De la physiologie générale*, par Claude Bernard, p. 317, note 212. Paris, 1872.

offrira l'occasion la plus favorable de suivre l'alliance intime de la physiologie et de la pathologie. Nous verrons que la pathologie a été ici le point de départ des recherches et qu'elle est, en définitive, le point final où toute étude doit aboutir. Dans ce cas, comme je vous l'ai dit souvent, le problème pathologique se trouvera singulièrement éclairé par les connaissances physiologiques, et nous pouvons dire d'avance que si le phénomène pathologique offre encore des obscurités, c'est précisément parce que le problème physiologique n'est pas entièrement résolu.

Nous savons en effet, ainsi que je vous l'ai montré dans les leçons précédentes, que dans le diabète la présence caractéristique du sucre dans l'urine n'est qu'une conséquence de sa présence en excès dans le sang; la *glycosurie* est corrélative à la *glycémie;* or, la *glycémie pathologique* n'est qu'une exagération de la glycémie normale; si l'on ne peut dire que connaître l'une c'est connaître l'autre, on peut du moins affirmer que la connaissance de celle-ci est indispensable à l'explication de celle-là. Personne aujourd'hui ne songerait plus à faire du diabète une maladie des reins ou de l'urine, parce que le sucre se montre dans ce liquide. Nous n'en ferons plus même une maladie du sang; car, pour les phénomènes normaux comme pour les phénomènes morbides, il nous faudra toujours remonter plus haut que le sang, qui, je vous le disais en commençant, n'est lui-même qu'un produit; il nous faudra remonter jusqu'à l'organe producteur, jusqu'à la source qui verse le sucre dans le sang.

Maintenant jetons un coup d'œil rapide sur l'histoire du sucre, comme produit commun aux organismes végétaux et animaux.

Le sucre est une substance très-répandue dans le règne végétal; c'est à ce règne que nous empruntons ce produit pour nos usages journaliers. Nous n'avons pas à insister ici sur ce fait; mais comme nous chercherons bientôt à préciser l'époque relativement très-récente où la présence du sucre a été soupçonnée, puis démontrée dans les organismes animaux, il ne sera peut-être pas sans intérêt de montrer combien le sucre végétal est plus anciennement connu.

On est généralement porté à croire que les anciens ne connaissaient et n'employaient comme matière sucrée que le miel, et qu'ils n'avaient pu se procurer le sucre cristallisable des plantes, ce que nous appelons le *sucre de canne*. On se borne à dire que la *canne à sucre* est originaire de l'Inde, d'où elle passa en Égypte et dans l'Europe méridionale, pour de là être transportée au nouveau monde et y être l'objet d'une culture et d'une exploitation relativement moderne. Le sucre a été connu des Arabes; les médecins arabes (1) parlent souvent du *tabaschir* ou *tabaxir*, suc épaissi d'une canne de bambou.

Mais les anciens eux-mêmes connaissaient parfaitement le sucre. Il suffit, pour s'en convaincre, de lire Pline, qui, de même que Dioscoride, se sert du mot *saccharon*. Les Grecs employaient aussi le mot de μέλι καλάμινον (*miel de roseau*); c'est qu'en effet le miel rem-

(1) Voyez Sprengel, *Histoire de la médecine*, t. II; et Ferd. Hœfer, *Histoire de la chimie*. Paris, 1842, t. I, p. 188, note 3.

plissait dans l'antiquité l'usage actuel du sucre. Mais l'expression de ἁλς Ινδικη (*sel indien*), employée aussi pour désigner le saccharon, montre bien que les Grecs voulaient parler du sucre de canne originaire des Indes.

Voici ce que dit Pline : « L'Arabie produit du sucre » (saccharon) ; mais celui de l'Inde est plus renommé. » C'est une sorte de *miel* recueilli sur les roseaux (*in* » *arundinibus collectum*), blanc comme de la gomme et » qui craque sous la dent. Les plus gros morceaux ne » sont que de la grosseur d'une aveline. *On ne l'emploie* » *qu'en médecine* (1). »

Quelques passages de Dioscoride (2), de Galien et de Paul d'Égine (3) confirment cette citation de Pline (4).

Au point de vue scientifique, la présence du sucre comme élément à peu près constant dans la constitution des végétaux a été de bonne heure un fait de connaissance presque vulgaire; la formation de toute pièce de cet hydrocarbure par l'organisme végétal est devenue un des phénomènes les plus simples et les plus précis de la chimie et de la physiologie végétale; mais, par cela même, cette notion a donné naissance à des théories absolues et exclusives lorsque des questions semblables se sont posées relativement au règne animal. De même que la présence du sucre dans les liquides ou les tissus animaux n'a été que très-tardivement connue, de même l'idée que cette substance pouvait se former dans l'orga-

(1) Pline, XII, 8.
(2) Dioscoride, II, 104.
(3) Paul d'Egine, II, 52.
(4) Voyez Ferd. Hœfer, *Histoire de la chimie*. Paris, 1842, p. 187.

nisme animal n'a pris que très-difficilement naissance, et quand elle a été émise, elle a rencontré toutes sortes d'objections qui ont eu leur source dans la théorie si fortement enracinée d'une dualité des phénomènes vitaux dans le règne animal et dans le règne végétal. On ne voulait voir, en effet, dans les végétaux que des phénomènes de formation, de réduction ; dans les animaux, que des phénomènes opposés : de destruction, d'oxydation, de combustion.

Un intérêt philosophique particulier s'attache donc à l'étude de cette évolution scientifique. En voyant les difficultés que les observateurs ont rencontrées dans l'insuffisance des moyens d'expérimentation, et les obstacles qu'ont apportés les idées régnantes, nous nous rendrons mieux compte de l'importance du progrès accompli. D'un autre côté, en analysant la valeur des différents procédés mis en usage par chaque expérimentateur, nous pourrons critiquer les résultats obtenus, les juger, et élaguer de la science un grand nombre de faits et de doctrines encombrantes, qu'on ne peut sainement apprécier lorsque l'on ne prend connaissance que de leur énoncé dogmatique, sans remonter aux conditions expérimentales dans lesquelles elles ont pris naissance.

C'est à propos du *diabète* que le sucre a été pour la première fois soupçonné dans un liquide de l'organisme humain, dans l'urine. De là à soupçonner sa présence dans le sang il n'y avait qu'un pas; mais il a fallu deux siècles pour que ce pas fût accompli, et que le fait de la glycémie pathologique, puis de la glycémie normale fût définitivement établi. C'est alors seulement qu'on en est

venu à avoir des idées nettes sur l'origine du sucre pathologique, puis du sucre normal.

Les anciens paraissent n'avoir connu sous le nom de *diabète* que les flux surabondants d'urine, sans distinguer les éléments divers qu'elle peut contenir en différentes proportions, et surtout sans distinguer la présence du sucre. C'est ce qui résulte de quelques passages d'Aristote (1), d'Hippocrate (2), de Galien (3) et d'Arétée (4).

Willis (1674) est le premier qui ait attiré l'attention sur la qualité douce et sucrée des urines (5); mais il borne là son observation ; à peine tente-t-il une hypothèse fort vague pour expliquer l'altération de l'urine par une altération du sang, ou plutôt par une perte, au niveau du rein, des éléments de nutrition récemment introduits dans le sang.

Ainsi, à partir de Willis, le diabète proprement dit est caractérisé par la présence du sucre dans l'urine; Willis n'avait reconnu le sucre que par le caractère que nous appelons aujourd'hui *organoleptique*, par son goût

(1) Aristote, lib. III, *De part. animi.*

(2) Hippocrate, lib. II, *Aph.*, 14.

(3) Galien, lib. XXVI, *De locis mal. affectis*, cap. III.

(4) Arétée, *De signis et causis morborum diuturn.* Lib. II, cap. II, p. 51.

(5) Th. Willis, *Pharmaceutice rationalis, sive Diatriba de medicamentorum operationibus in hum. corpore.* Oxford, 1674. — *Opera omnia*. Amsterdami, 1682, t. II, p. 64.

« Quod autem plerique authores potum aut parum aut nihilum immutatum reddi asserunt, a vero longissime distat : quoniam urina in omnibus (quos unquam me novisse contigit) tum a potu ingesto, tum a quovis humore in corpore nostro gigni solito plurimum differens, *quasi melle aut saccharo imbuta, mire dulcescebat.* »

sucré, mielleux. Pendant longtemps les médecins n'allèrent pas plus loin.

Après Willis, Cullen admet deux espèces de diabètes idiopathiques : le diabète mielleux et le diabète insipide.

Aujourd'hui la glycosurie, ou présence du sucre dans l'urine, est devenue le symptôme pathognomonique de cette affection. C'est un signe net, précis, que nous savons trouver facilement; nous connaissons bientôt, en effet, les différents réactifs qui nous permettent de juger non-seulement de la présence, mais aussi de la quantité de sucre dans l'urine et dans le sang. Mais cette présence du sucre est, en outre, un symptôme dont nous devons chercher le sens et donner l'explication. Nous ne pouvons plus aujourd'hui nous contenter de classer nosologiquement le diabète : avec Sauvage, dans les flux; avec Pinel, dans les maladies litigieuses, du groupe qualifié d'*incertæ sedis*. Il nous faut remonter à la source du phénomène et savoir d'où dérive cette matière sucrée que l'on voit apparaître dans la sécrétion urinaire.

Nous avons vu que Willis se hasarda à peine à formuler une timide hypothèse pour expliquer l'altération de l'urine par une altération du sang, ou plutôt, ainsi que nous l'avons dit, par une perte au niveau du rein des éléments de nutrition récemments introduits dans le sang (1). Cette hypothèse, accueillie favorablement par

(1) « Hunc effectum ex eo quisquam oriri putaret, quod una cum san-» guinis sero per renes excurrente, tum liquor recens nutritius, solidarum » partium liquamina amenderentur. » (Willis, *Ph. rat.*, p. 171. Oxford, 1674.)

quelques anatomistes contemporains, devint bientôt un sujet de véritable dispute entre Bartholin et Riolan. Bartholin, qui avait tant fait pour l'étude des vaisseaux lymphatiques, cherche à démontrer le passage de chyle dans le système urinaire « au moyen des glandes des vaisseaux qui se perdent aux environs du rein et dans les artères émulgentes (1). »

Cependant l'étude du diabète sucré ne fit aucun progrès pendant près d'un siècle; le fait indiqué par Willis était seulement resté généralement reconnu : ainsi Sauvage (2), parmi les différentes formes de diabète qu'il admet, distingue le diabète anglais (D. de Willis), caractérisé par le goût sucré des urines. Mais il y a loin de là, nous le répétons, à ce que demande aujourd'hui la science médicale, c'est-à-dire l'indication de l'organe intérieur qui est atteint et altéré. De plus, il fallait obtenir une constatation directe, vraiment scientifique, c'est-à-dire chimique, de la substance signalée dans l'urine et dans le sang.

Or, il faut arriver jusqu'à Dobson (Matthew) pour trouver, cent ans après Willis (1775), cette recherche réellement scientifique du sucre contenu dans l'urine et dans le sang. Dobson non-seulement constate le goût sucré de l'urine, mais il en observe la *fermentation spontanée*, de manière à obtenir un *goût vineux* ou *alcoolique* (3). Il cherche à avoir un résidu de matière

(1) Cité par Nicolas et Gueudeville. *Op. cit.*, p. 33.

(2) Sauvage, *Nosologie méthodique*. Lyon, 1772.

(3) Dobson (Matthew), *Experiments and Observat. on the urine in a diabetes*. (*Med. Obs. by a Society of physicians in London*, 1775, p. 298.) — Dobson remarque que l'urine a le goût sucré « *had a sweetish smell*,.

sucrée. Bien plus, il a l'idée de chercher le sucre dans le sérum sanguin, et de subordonner déjà la glycosurie à la glycémie; mais il n'arrive pas, sous ce rapport, à des résultats bien concluants (1). Cependant les expériences de Dobson, généralement oubliées, quoique infructueuses, méritaient d'être rappelées.

C'est à Cawley (2) que l'on attribue ordinairement le fait d'avoir observé la fermentation vineuse spontanée de l'urine sucrée des diabétiques (1778).

Rollo (1797) (3) n'ajoute que peu à l'étude du diabète et de l'urine diabétique. Avec l'aide de Cruikshanks, il cherche à isoler le sucre de l'urine sous la forme d'un extrait sirupeux très-impur : « Un kilogramme et demi » de l'urine du malade fournirent, dit-il, à M. Cruikshanks » par l'évaporation un hectogramme d'extrait sucré qui » ressemblait à de la mélasse épaisse, ayant presque la

and was very sweet to the tast ». — De plus, abandonnant l'urine en vase ouvert, il observe qu'il se produit des bulles de gaz, qu'il y a fermentation : « This intestine motion continued for several days, and produced a *thin* » *head* on the surface of the urine, much ressembling that which is for- » med on the surface of fermenting liquors... *A vinous smell was easily* » *distinguished.* »

(1) « Eight onces of blood taken from the arm of this patient... The cras- » samentum had a flight huff, etc... The serum was opaque, and much re- » sembled common cheese whey ; *it was sweetish, but I thought not so* » *sweet as the urine.* » (*Op. cit.*, p. 304.) — Et il dit fort bien plus loin : « From exp. II it further appears, that this saccharine matter was not » formed in the secretory organ, but previously existed in the serum of the » blood. » (Id., *ib.*, p. 307.)

(2) Cité par Nicolas et Gueudeville. *Op. cit.*, p. 51.

(3) Rollo, *Cases of Diabetes mellitus, to which are added a general view of the disease*, etc. London, 1797. — *Traité du diabète sucré, des affections gastriques et des maladies qui en dépendent*, par J. Rollo. Traduit de l'anglais par le citoyen Alyon. Paris, an VI (1799).

» consistance de la cire ; de sorte que si l'on eût évaporé
» toute l'urine d'un jour, elle eût fourni l'étonnante
» quantité de près d'un kilogramme. Cet extrait est
» devenu humide à l'air, et approchait alors de la thé-
» riaque pour la consistance et l'odeur. Traité avec de
» l'acide nitrique, il a donné de l'acide oxalique (1). »
Mais si, comme on le voit, Rollo cherche à caractériser le sucre par quelques réactions chimiques, il n'observe que peu ou mal la fermentation, soit dans l'urine, soit dans le sang, sur lequel il paraît avoir eu l'idée de faire la même recherche. « On exposa, dit-il, à la même tem-
» pérature et dans la même chambre le sang d'un ma-
» lade et celui d'un homme sain. Au bout de deux jours,
» le premier prit à sa surface une apparence caséeuse...
» Il ne donna aucun signe de putréfaction, et était
» encore dans cet état le seizième jour, tandis que le sang
» de l'homme sain donna des signes de putréfaction le
» quatrième jour, tels qu'on fut obligé de le jeter le
» septième (2). »

Quant à la question relative à la nature de la maladie, si Rollo ne met pas le rein en cause, il ne le disculpe pas entièrement, car il fait du diabète essentiellement une affection de l'estomac, dans laquelle les reins « sont affectés secondairement par sympathie et par un stimulus particulier ». Il exprime assez nettement cette idée, reproduite par des auteurs récents, que le diabète est une *perversion des fonctions digestives*. « Le diabète sucré,
» dit-il, est en principe une maladie de l'estomac prove-

(1) Rollo, *Op. cit.*, trad. fr., p. 4.
(2) Rollo, *ib.*, p. 5.

» nant de quelques changements morbifiques dans les » puissances naturelles de la digestion et de l'assimila- » tion... » Il ajoute : « que la matière sucrée qu'on » trouve dans l'urine est formée dans l'estomac, et qu'elle » doit surtout sa formation aux substances végétales, » comme le prouvent les effets immédiats produits par » l'abstinence des végétaux et l'usage de la diète animale » exclusive (1). » Il sera bon de comparer cet énoncé théorique de Rollo avec les théories de M. Bouchardat et de quelques auteurs modernes, dont nous parlerons plus loin.

L'ouvrage de Nicolas et Gueudeville (2) (1803) marque à peine un progrès. Quoique les auteurs s'en défendent, ils se sont surtout inspirés de la monographie de Rollo. Ils rapportent que Franck (1791) (3) a obtenu la fermentation alcoolique en ajoutant de la levûre à l'urine diabétique. Ils ont eux-mêmes reproduit cette expérience (4); ils ont cherché à isoler le sucre de diabète, mais sans parvenir à l'obtenir chimiquement pur. Ils ont, comme quelques-uns de leurs prédécesseurs (Willis, Dobson), pensé que le sang pouvait être altéré; mais c'est en vain qu'ils y ont cherché le sucre. Cet insuccès s'explique facilement eu égard aux procédés employés pour faire cette recherche (5).

(1) Rollo, *Op. cit.*, trad. fr., p. 22 et 23.

(2) C.-C. Nicolas et V. Gueudeville, *Recherches et expériences médicales et chimiques sur le diabète sucré ou la phtisurie sucrée*. Paris, 1803.

(3) Nicolas et Gueudeville, *Op. cit.*, p. 51 : « M. Franck (de Pavie), » ajoutant un peu de levain aux urines, en retira un alcool qu'il disait être » très-agréable. »

(4) Nicolas de Gueudeville, *Op. cit.*, p. 62.

(5) Nicolas de Gueudeville, *ibid.*, p. 67 et suiv.

En effet, ces deux auteurs opéraient ainsi : on laissait le sang se coaguler lentement à l'air libre; or nous verrons que, dans cette circonstance, une grande partie ou même la totalité du sucre peut se détruire; puis une nouvelle cause de destruction venait de ce que l'on soumettait le sang à une série de distillations dont on a peine à comprendre le but. — Quant à la recherche dans le liquide urinaire, Nicolas et Gueudeville évaporaient l'urine jusqu'à consistance d'extrait. Quatre onces d'extrait de cette urine sont placés dans un litre d'eau distillée; la solution est clarifiée avec un blanc d'œuf, puis la liqueur a été abandonnée à l'air libre : « Dans » l'espace de quinze jours, elle s'est solidifiée sous la » forme et la couleur de la cassonade demi-fine (1). »

Nous ne craindrons pas de vous donner ici tous les détails des procédés employés par les expérimentateurs dont nous passons les travaux en revue, car ce sont précisément ces détails qui nous permettront d'aborder ultérieurement l'étude critique, c'est-à-dire la partie vraiment philosophique de la recherche du sucre dans le sang. Pour juger les théories, il faut connaître les faits qui leur servent de bases, et, pour bien apprécier ces faits, qui en somme ne sont que les résultats immédiats d'expériences compliquées, il faut connaître ces expériences dans leurs circonstances essentielles. Quant à la théorie que ces auteurs sont amenés à donner du diabète, après l'avoir indiquée d'une façon assez vague (2), comme une consomption entretenue par une *déviation*

(1) Nicolas et Gueudeville, *Op. cit.*, p. 14.
(2) Nicolas et Gueudeville, *ibid.*, p. 14.

spasmodique et continuelle des sucs nutritifs non animalisés *sur l'organe urinaire*, ils la développent plus loin et en font essentiellement une question de chimie animale. Ils ont cru observer que l'urée est rare ou absente dans l'urine des diabétiques; le sucre, suivant eux, y remplacerait l'urée. Le diabète est à leurs yeux un défaut d'animalisation des sucs nutritifs; l'azote étant absent, le carbone, l'hydrogène et l'oxygène unis ensemble ne peuvent former que du sucre. C'est là ce que ces auteurs entendent par *sucs nutritifs non animalisés*.

« Le cit. Fourcroi, disent-ils (1), qui a porté l'analyse
» de cette substance (l'*urée*) au plus haut degré de per-
» fection, nous a démontré qu'outre les trois gaz consti-
» tuants du sucre, l'azote est nécessaire à la formation
» de l'urée, qu'il domine même sur les autres principes.
» S'il ne se rencontre pas dans l'économie animale, il
» ne peut donc y avoir d'urée; mais ses autres principes
» peuvent cependant exister et s'unir ensemble : qu'en
» résultera-t-il? Un composé ternaire de la nature du
» végétal, tel que le sucre. »

Nous savons aujourd'hui ce que peut valoir une semblable théorie ; mais elle était le reflet exact des connaissances chimiques qui venaient de naître. Nos auteurs faisaient ici des hypothèses chimiques à propos de physiologie, et non de la chimie physiologique; je vous ai déjà dit que trop souvent, encore aujourd'hui, nous sommes portés à faire de même.

Cependant nous ne saurions demander toujours la

(1) Nicolas et Gueudeville, *Op. cit.*, p. 74.

même indulgence pour nos deux auteurs lorsque nous les voyons, pour appuyer leur théorie, avoir recours aux exemples, aux rapprochements les plus bizarres : « Dioscoride et Arétée, disent-ils (1), prétendent que la » morsure du serpent *depsas* produit une espèce de diabète... On emploie toujours l'ammoniaque à l'intérieur » contre les piqûres de la vipère. Serait-ce à l'azote » qu'il contient que ce médicament doit la confiance » qu'il a acquise? » Et plus loin : « L'ammoniaque » mérite la plus grande confiance dans le diabète; il » répand, concurremment avec les aliments, les principes nécessaires à l'animalisation, et d'un composé » ternaire forme un composé quaternaire; en un mot, » le muqueux sucré disparaît et fait place à l'urée. »

Toutefois, nous voyons que les chimistes, en s'emparant de plus en plus de la question du sucre dans l'urine, en établissent définitivement l'existence.

En 1806, les recherches de Thenard et de Dupuytren ne font que confirmer la présence du sucre dans l'urine, et constatent ce sucre par la fermentation alcoolique (2).

Jusqu'alors la présence du sucre dans le sang, ou plutôt l'altération du sang précédant l'altération de l'urine, n'avait été supposée et recherchée que d'une façon peu précise. C'était une hypothèse vague que des recher-

(1) Nicolas et Gueudeville, *Op. cit.*, p. 86 et 87.

(2) Thenard et Dupuytren, *Nouveau Journal de médecine*, août 1806. — « L'urine que nous avons examinée est presque entièrement composée d'une » matière peu sucrée ; néanmoins, cette matière jouit de toutes les propriétés qui caractérisent le sucre, car elle est transformée en alcool et en » acide carbonique par le ferment; elle donne beaucoup d'acide carbonique et elle ne donne point d'acide muqueux par l'acide nitrique. Elle » produit, quand on la calcine, beaucoup d'eau et d'acide carbonique. »

ches chimiques, faites à la légère, n'avaient résolue, ni par l'affirmative ni par la négative.

A partir de 1811, avec les recherches de Wollaston, cette question est reprise avec ardeur et donne lieu à de nombreuses controverses, les résultats étant complétement différents selon les divers observateurs.

En 1811, Wollaston nie la présence du sucre dans le sang des diabétiques(1); puis il reconnaît que le sérum de ce sang donne du sucre, mais seulement 1/30e de ce qu'en fournit l'urine, à quantité de liquide égale (2). Il en conclut que les 29/30es d'excédant qu'elle offre sont le résultat d'un travail exécuté par les reins.

Cette opinion est reproduite, en 1823, par Rochoux (3); toutefois, Rochoux semble donner plus d'importance à la présence du sucre dans le sang. Cette opinion n'est pas adoptée par Ségalas qui, avec Vauquelin (4), entreprend un travail sur ce sujet et nie la qualité sucrée du sang admise par Rochoux sur l'autorité de Wollaston. Dans le cas de Vauquelin et Ségalas, il s'agit d'une femme diabétique. Le sucre a été extrait de l'urine par évaporation : « 175 grammes d'urine ont cristallisé en » se boursouflant, en sorte que le sucre occupait au » moins sept à huit fois le volume du sirop. Il pesait

(1) Wollaston, *On the non existence of sugar in the blood of persons laboring unter diabetes.* (*Philosoph. Mag.*, vol. XXXVII, p. 79.)

(2) Voyez *Annales de chimie*, octobre 1872, et William Henry, *Experiments on the urine decharged in Diabetes mellitus.* (*Medico-chirurg. Transact.*, 1817, vol. II, p. 119.)

(3) Rochoux, article DIABÈTE du *Dictionnaire de médecine.*

(4) Vauquelin et Ségalas, *Note sur le diabète sucré.* (*Journ. de chimie médic.*, 1825, vol. I, p. 1.)

» 25 grammes après dessiccation : il entrait donc pour » 1/7e dans l'urine; il a paru de même nature que le » sucre de raisin.» Chez la même malade le sucre a été recherché dans le sang *vingt-quatre heures après la saignée* (1). On a fait du sang un extrait alcoolique qu'on a évaporé à siccité : dans le résidu, on n'a pas constaté de saveur sucrée.

Soubeiran (1826) arrive aux mêmes résultats (2). Ces résultats négatifs comme ceux de Vauquelin et Ségalas s'expliquent à la fois par l'imperfection du procédé chimique de recherche et par le temps qui s'est écoulé depuis l'extraction du sang jusqu'au moment de son analyse.

Par contre, un chimiste italien, Ambrosiani, arriva à un résultat positif, et nous citerons le résumé complet de ses recherches ; car s'il montre que le succès de son analyse fut dû à la plus grande précision de ses opérations, il nous apprend aussi qu'il s'y est introduit une cause d'erreur nouvelle qui en a invalidé complétement le résultat (1836) (3).

Ambrosiani opéra sur le sang immédiatement après

(1) Vauquelin et Ségalas, *Op. cit.*, p. 3.

(2) Soubeiran, *Journ. de pharmacie*. Paris, 1826, t. XII, p. 320 (*Recherches analytiques sur le sang d'un diabétique*, par MM. Henry fils et Soubeiran). Les deux chimistes opèrent sur 780 grammes de sang *qu'ils abandonnent pendant un certain temps à lui-même*, pour laisser lentement se faire la coagulation. Dans l'extrait de ce sang, « ni la saveur ni la fermentation n'ont pu, disent-ils, leur faire découvrir la moindre trace de principe sucré. »

(3) Ambrosiani, *Annal. universali di medic.* Milano, 1835. Résumé *in Journal de chimie médicale*, 1836, p. 130, sous le titre : « *De l'existence du sucre dans les urines et dans le sang des diabétiques.* »

sa sortie du vaisseau. « Il étendit ce sang d'une certaine
» quantité d'eau, fit bouillir légèrement le tout et sépara,
» au moyen du filtre, les parties coagulées. Afin de dé-
» pouiller ce liquide coloré en rouge de ses diverses
» substances azotées, il le traita par le sous-acétate de
» plomb qui produisit un précipité dense d'un blanc
» sale. On fit passer dans ce mélange un courant d'acide
» hydrosulfurique, dans le but de précipiter l'excès de
» plomb : il en résulta une masse pultacée, noirâtre,
» qui, étendue d'eau distillée, laissa passer sur le filtre
» un liquide brun qu'on fit ensuite bouillir dans une
» solution aqueuse de blanc d'œuf battu. L'albumine,
» en se coagulant, divisa le liquide en deux parties :
» l'une floconneuse, brune, insoluble ; l'autre liquide
» et décolorée. Celle-ci, lentement évaporée, finit par
» se convertir en un sirop analogue à celui qu'on avait
» retiré de l'urine même du malade. Ce sirop, laissé
» en repos durant quelques semaines, laissa déposer
» de petits cristaux incolores, de forme prismatique,
» à base rhomboïdale, se présentant, en un mot, avec
» tous les caractères de cristaux de sucre. Le sirop
» non cristallisé ayant été exposé à une température de
» 25 degrés R., avec un peu de levûre de bière, il s'y
» développa un véritable mouvement de fermentation
» vineuse. »

Dans un second cas, Ambrosiani fit encore l'analyse du sang d'une femme morte du diabète sucré. Cette analyse (*faite sans que les conditions en soient indiquées*) ne lui donna aucune trace de sucre. Ce chimiste se demande, dans son mémoire, à quoi peut tenir cette

différence des résultats et il renonce, pour le moment, à en trouver une raison suffisante.

Quant à la première analyse, nous doutons des cristaux de sucre, et nous pouvons dire que l'introduction du blanc d'œuf, qui lui-même contient du sucre, en rend les résultats tout à fait sans valeur.

Ici se placent naturellement les recherches de Mac-Gregor, calquées à peu près exactement sur celles d'Ambrosiani, mais arrivant cependant à des résultats plus précis (1). Mac-Gregor est pénétré de cette idée que c'est dans les organes digestifs, et non dans les reins, que se forme la matière sucrée du diabétique, et il entreprend à ce sujet quelques expériences curieuses.

« Un individu est nourri exclusivement avec de la » viande et de l'eau pendant trois jours ; au bout de ce » temps, le liquide, vomi trois heures après un repas, » ne fournissait pas la moindre trace de sucre. La même » expérience, faite sur un diabétique, produisit un ré- » sultat tout à fait différent, bien que le malade eût été » pendant trois jours nourri avec du roast-beaf et de » l'eau seulement. Les liquides obtenus au moyen d'un » émétique administré quatre heures après le repas fer- » mentèrent vivement, mais pas aussi longtemps que » dans les autres cas (ceux où le malade avait eu un ré- » gime végétal). »

(1) Mac-Gregor, *An experimental inquiry into the comparative state of urea in healthy and diseased urine, and the seat of the formation of sugar in Diabetes mellitus.* (*London Medical Gazette*, 1837, vol. XX, p. 221 et 268.)

Analyse très-complète in *Journal de chimie médicale*. Paris, 1840, t. VI, 2ᵉ série, p. 17.

Le fait le plus important des études de Mac-Gregor, c'est qu'il a soigneusement recherché le sucre dans le sang des diabétiques, en suivant exactement les procédés d'Ambrosiani, et qu'il l'a trouvé dans un *grand nombre de cas*. Il ajoute qu'il l'a également trouvé (des traces) dans le sang d'individus sains nourris de végétaux, mais il ne donne aucune indication précise à cet égard (1).

On le voit, si Mac-Gregor trouva du sucre dans le sang, il regarde la présence de ce sucre comme en relation directe avec la nature de l'alimentation.

C'est une théorie très-analogue qui allait bientôt être développée, en France, par M. Bouchardat; elle était d'ailleurs préparée par les travaux de Tiedmann et Gmelin (2). Ces deux auteurs avaient constaté du sucre dans l'intestin et dans le chyle d'animaux nourris avec des féculents. Dès lors, on fut tenté d'attribuer l'apparition du sucre à cette phase de l'évolution digestive des matières amylacées.

M. Bouchardat a particulièrement insisté sur cette théorie. Dans un travail publié dès 1839, M. Bouchardat se livre à la recherche du sucre dans le sang des diabétiques (3). Dans une première recherche, chez un ma-

(1) « I have been able to detect a trace of sugar oven in the blood of » healthy individuals, when feed upon vegetable diet. » Il est probable que, dans ce cas, il a mis également en usage les procédés de recherches d'Ambrosiani. (Mac-Gregor, *Op. cit. Lond. Med. Gaz.*, 1837, vol. XX, p. 270.)

(2) Tiedemann et Gmelin, *Recherches expérimentales sur la digestion*, traduct. franç. de Jourdan. Paris, 1827. Voyez aussi *Recherches sur la route que prennent diverses substances pour passer de l'estomac et du canal intestinal dans le sang*, par E. Tiedemann et Gmelin, trad. de l'allemand par S. Heller. Paris, 1821.

(3) Bouchardat, *Revue médicale*, 1839, p. 321.

lade saigné à neuf heures du matin, et qui n'avait pas mangé depuis la veille (cinq heures du soir), M. Bouchardat n'a pu découvrir la moindre trace de sucre (1). Dans un second cas, chez un malade saigné deux heures après un déjeuner léger, il a (2) obtenu des signes non équivoques de la présence du sucre dans le sang.

En résumé, on le voit, si quelques médecins considéraient le sucre de l'urine comme un produit pathologique du rein, presque tous les auteurs s'accordaient à attribuer au sucre du sang une origine alimentaire. La glycémie, soit normale, soit diabétique, était toujours rapportée à l'alimentation. Simon lui-même, qui donne trois analyses du sang de diabétiques, ne le constate nettement que dans ses rapports avec l'alimentation. Dans une première analyse sur le sang d'un diabétique de cinquante ans, saigné après un repas copieux, il trouve facilement 2,5 de sucre pour 1000 de sang. Deux autres analyses sont pratiquées, l'une sur une femme de vingt ans, l'autre sur un homme de trente, toutes deux avant le repas; il ne trouve que des *traces* inappréciables de sucre (3). Enfin, Magendie avait constaté la présence du sucre dans le sang des animaux à l'état physiologique, mais toujours en rapport avec la digestion des matières féculentes; ou, pour mieux dire, il n'avait cherché le sucre dans le sang qu'après la digestion, ne

(1) Bouchardat, *Op. cit.*, 1839, p. 334.

(2) A cet effet M. Bouchardat évapore le sang au bain-marie, traite le résidu solide par l'alcool, évapore les colatures alcooliques, reprend par l'eau et fait fermenter. (*Op. cit.*, 1839.)

(3) Simon (Franz), *Physiologische und pathologische Anthropochemie.* Berlin, 1842. Trad. anglaise, Philadelphia, 1846, p. 267-68.

pensant nullement à le chercher dans l'intervalle des repas ou à jeûn. D'ailleurs Magendie entreprit surtout ses expériences pour réfuter l'opinion récemment émise (1), que la glycose, produite dans l'intestin par la transformation de l'amidon (2), était transformée en acide lactique en traversant la paroi intestinale, de sorte qu'après l'absorption on ne trouvait de glycose ni dans l'intestin, ni dans le sang. Magendie s'attacha à rechercher ce qu'il y avait de vrai dans cette opinion, et il la réfuta victorieusement par des expériences très-démonstratives (3). Il montra que le sang contient du sucre après la digestion des féculents; mais il borna là ses recherches. Du reste, la non-transformation en acide lactique de l'amidon digéré et absorbé fut ultérieurement démontrée d'une manière surabondante par les recherches de Becker (4).

Le point où nous sommes arrivés dans l'étude historique, c'est-à-dire le fait de la présence du sucre dans le sang après la digestion des matières sucrées et féculentes, termine une seconde période nettement caractérisée. D'abord on avait considéré la présence du sucre dans le liquide en circulation comme un fait pathologique, maintenant on admet que c'est un fait physiologique, mais accidentel, et toujours en rapport avec

(1) Lehmann, *Physiol. Chemie*, t. III, p. 341,344.

(2) Fr. Tiedemann et S. Gmelin, *op. cit.* Trad. franç., 1827, t. I[er], p. 205.

(3) Magendie, *Comptes rendus Acad. des sc.*, 1846, t. XXIII, p. 187 (27 juillet).

(4) Becker, *Zeitschrift für Zoologie*, etc., de Siebold et Kölliker (décembre 1853).

l'alimentation. Dans la prochaine leçon, nous aborderons l'étude critique d'une nouvelle période à laquelle j'ai déjà fait allusion (1) et dans laquelle la démonstration de la *présence constante* du sucre dans le sang est liée à la découverte de son origine permanente dans l'organisme animal.

(1) Voy, p. 89.

SIXIÈME LEÇON

SOMMAIRE : Histoire critique de la glycémie depuis 1847 jusqu'à nos jours. — Influence des idées régnantes. — Prétendue dualité des phénomènes chimiques chez les végétaux et les animaux. — Les animaux peuvent-ils former des principes immédiats? Peuvent-ils former du sucre? Nouvelles expériences (lactose dans le lait de chienne). — Origine alimentaire du sucre. — Découverte de la fonction glycogénique du foie. — Travaux confirmatifs. — Objections et interprétations diverses. — Importance de l'examen critique des circonstances expérimentales et des procédés opératoires.

MESSIEURS,

C'est en 1847 que nous commençâmes la série des recherches qui devaient prouver que le sucre existe normalement dans le sang, en dehors des phénomènes de la digestion, et indépendamment de la nature de l'alimentation. Je montrai, en un mot, que le sucre est un produit de l'organisme, le résultat d'une fonction spéciale du foie, dont le tissu est imprégné de sucre à l'état permanent. Ces faits amenèrent nécessairement des modifications dans les idées régnantes sur le diabète.

M. Bouchardat (1), tout en modifiant successivement,

(1) Bouchardat, *Revue méd., loc. cit.* — *Monographie du diabète sucré ou glycosurie* (*Annuaire de thérapeutique*, 1841). — *Id.*, 1842. — *Id.*, Supplément, 1846. — *Id.*, 1848. — *Nouvelles recherches sur la glycosurie* (*Bulletin de l'Acad. de méd.*, 26 mars 1850, t. XV, page 538). — *Du diabète sucré* ou *glycosurie* (*Mém. de l'Acad. de méd.*, 1851, t. XVI). — *Diabète sucré ou glycosurie, Histoire critique des travaux récents* (*Annuaire thérapeutique*, 1852, page 253).

selon les faits, ses opinions, dans les divers mémoires qu'il a publiés depuis au sujet du diabète, a toujours donné néanmoins une grande importance à l'alimentation, sinon comme source exclusive, du moins comme source principale du sucre du sang. En 1846, il considère le *diabète* uniquement comme un trouble digestif, comme une *modification de la digestion des féculents;* pour lui, la digestion des féculents chez l'homme sain et chez le diabétique diffère en ce que, chez l'homme sain, la transformation des féculents est lente et se fait dans l'intestin, tandis que chez le diabétique elle est rapide et se fait dans l'estomac. Aujourd'hui M. Bouchardat (1) n'applique plus cette théorie qu'aux glycosuries qu'il appelle facilement curables par l'abstinence des féculents; il admet, il est vrai, une glycosurie ou une glycémie résultant d'une production exagérée de sucre dans le foie; mais il croit aussi à une glycosurie résultant de la destruction incomplète du sucre dans le sang.

Ceci nous amène à indiquer la théorie de M. Mialhe, qui présente une parenté très-caractéristique avec les précédentes. Nous avons vu la théorie de la glycémie alimentaire accidentelle naître des travaux de Tiedemann et Gmelin sur la digestion des féculents dans l'intestin. Pour M. Mialhe, l'arrêt dans l'évolution des matières féculentes ou sucrées a lieu seulement dans le sang : chez l'homme sain la glycose, arrivée dans le liquide sanguin, se décompose en présence des alcalis

(1) Bouchardat, *Étiologie de la glycosurie* (*Revue des cours scientifiques*, 1869-70, page 74.)

contenus normalement dans ce liquide, mais chez le diabétique elle trouve *un sang dépourvu d'alcalinité*, elle reste intacte, devient un corps étranger inutilisable, qui est expulsé par les urines (1). Cette théorie, qui était une vue *à priori* déduite de la chimie, n'a pu se soutenir longtemps devant les recherches expérimentales. D'une part nous avions démontré que jamais le sang ne peut présenter une réaction acide; que cette réaction est incompatible avec la persistance de la vie (2). D'autre part, de nombreuses analyses, entre autres celles de Lehmann et de Bouchardat, etc., ont montré que le sang des diabétiques est aussi alcalin qu'à l'état normal. Enfin les expériences de Lecomte et de Poggiale ont fait voir que l'alcalinité, même exagérée du sang, ne hâte en rien la destruction du sucre dans le sang, et ne contribue nullement à diminuer la glycosurie artificiellement produite chez un animal (3). Nous devons, du reste, ajouter que M. Mialhe a lui-même

(1) Mialhe, *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1844-45. — *Bulletin de l'Académie de médecine*, septembre 1847. (Ici, M. Mialhe donne une observation qui a été comme la base principale de sa théorie : il s'agit d'un Italien devenu glycosurique à la suite d'un abus de boissons acidulées pendant les grandes chaleurs de l'été. Cet homme prit alors, dans les vingt-quatre heures, 20 grammes de bicarbonate de soude et deux bouteilles d'eau de Vichy, et le sucre disparut des urines.) — *Chimie appliquée à la physiologie*. Paris, 1856.

(2) Claude Bernard, *Leçons sur les liquides de l'organisme*. Paris, 1859, t. I[er], 2[e] leçon, pages 28 et suivantes.

(3) Poggiale, *Gazette médicale*, 1856. « Dans les nombreuses expériences que nous avons exécutées sur des lapins, des chiens, nous avons toujours vu qu'en augmentant l'alcalinité du sang, le sucre ne diminue pas, et que la quantité de ce principe peut s'élever à 7 pour 100 dans les urines alcalines, quand on nourrit les animaux avec des aliments féculents ou sucrés, additionnés de bicarbonate de soude. »

abandonné sa théorie primitive, pour la remplacer par une conception moins en désaccord avec les faits expérimentaux, mais d'un caractère vague, qui rend difficile d'en apprécier ici la juste valeur (1).

En me fondant sur ces expériences, j'avais admis, disais-je en commençant, que non-seulement le *sucre est un des éléments constants du sang, mais qu'il est aussi une production de l'organisme animal* (2).

Or, ce fait d'une *production de sucre* par l'organisme animal était en contradiction avec les théories de chimie physiologique qui avaient cours à cette époque. Aussi ma proposition souleva-t-elle de nombreuses controverses. Malgré la netteté des expériences produites à l'appui de la *nouvelle fonction du foie* (3), malgré les travaux confirmatifs d'un grand nombre de chimistes et de physiologistes, les partisans systématiques de la théorie régnante se refusèrent à reconnaître aux animaux la faculté de former des substances dont ils accordaient le monopole aux organismes végétaux. Nous

(1) Mialhe, *Nouvelle théorie du diabète sucré* (*Union médale*, 3 mai 1866). « ...Aujourd'hui nous pensons que la cause première de la glycosurie ne réside pas tout entière dans une composition anomale du sang, mais bien dans une affection essentielle nerveuse. Le diabète est une névropathie affectant tous les nerfs qui président aux sécrétions. »

(2) Claude Bernard, *Archives générales de médecine*, 1849. — *Nouvelle fonction du foie considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et les animaux*. Paris, 1853.

(3) Lehmann, *Lehrbuch der physiologischen Chemie*. Leipzig, 1852. — Id., *Einige vergleichende Analysen des Blutes der Pfortader und der Lebervenen* (*Verhand. der königh. Sach-Gessellsch. der Wissenschaften zu Leipzig*, 1850). — *Académie des sciences*, 12 mars 1855. — Leconte, *Recherches sur la fonction glycogénique du foie* (*Académie des sciences*, 16 avril 1855).

allons indiquer rapidement la doctrine qui donna naissance à ces objections, et ces objections elles-mêmes. Nous examinerons ensuite la manière dont se produisirent ces objections, comme une troisième phase de l'histoire de la présence du sucre dans le sang.

La doctrine chimique d'après laquelle on contredisait la formation du sucre dans l'organisme animal peut remonter à Lavoisier : elle consiste à admettre une opposition complète entre les phénomènes chimiques qui s'accomplissent dans les végétaux et ceux qui se passent dans les animaux : les premiers donnant lieu essentiellement à des actes de *formation*, de *réduction;* les seconds à des actes d'*oxydation*, de *combustion*. Dans une note qui constitue le programme d'un prix à décerner par l'Académie des sciences, Lavoisier indique clairement aux investigateurs les recherches à faire pour « déterminer le rôle qui appartient à chacun des deux règnes organiques dans l'équilibre des forces de la vie (1) ». On sait quelle fortune a eue depuis cette idée, qui ne devint attaquable que parce qu'elle fut trop exclusive, et qu'elle ne distingua pas les phénomènes cosmiques des phénomènes physiologiques. D'après cette théorie on admettait que ni la graisse, ni le sucre, ni aucun des principes immédiats, ne pouvaient être formés par les animaux ; ces derniers trouvaient ces matières dans leurs aliments empruntés plus ou moins directement aux végétaux.

En 1843, cette théorie, surtout relativement à la

(1) Voyez *Société chimique de Paris, Leçons de chimie professées en* 1860. Paris, 1861, page 289.

graisse, fut particulièrement développée par MM. Boussingault, Dumas et Payen (1); les recherches de ces chimistes éminents les amenèrent à cette conclusion, que *les matières grasses ne se forment que dans les plantes et qu'elles passent toutes formées dans les animaux.* Toutefois je me souviens qu'à cette époque, malgré l'autorité des noms illustres qui soutenaient cette théorie, Magendie et d'autres savants ne pouvaient comprendre que tout le beurre que fournit le lait d'une vache pût être retiré de l'herbe qu'elle broutait.

La même opinion était soutenue pour le sucre du lait, mais les expériences n'avaient pas tranché la question. M. Dumas, ayant entrepris en 1845 des recherches (2) sur la composition du lait des carnivores, avait admis que ce lait ne contient du sucre qu'à la condition que l'alimentation en ait fourni à l'économie. Une chienne nourrie exclusivement de viande donna cependant du lait où le sucre était loin de manquer (3). « Mais, dit M. Dumas, cette expérience est à recommencer, par suite de la découverte d'une circonstance bizarre qui a paru de nature à jeter des doutes sur les conclusions qu'on aurait tirées des résultats obtenus : les excréments de cette chienne contenaient du foin; elle avait rongé sa litière. » Il faut ajouter que si M. Dumas a été conduit à nier ou à douter, dans ce cas et dans d'autres, de la présence du sucre dans le lait des chiennes nourries à

(1) Dumas et Payen, *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, t. XVI p. 345 (13 février 1843) et même volume, p. 560, 566 et 673.

(2) *Constitution du lait des carnivores*. Notes de M. Dumas, *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 29 sept. 1845, t. XX, p. 707.

(3) *Id.*, p. 713.

la viande, on peut expliquer ce résultat par ce fait, que M. Dumas suivait un procédé d'extraction du sucre en nature, condition peu favorable pour constater la présence de petites quantités de cette substance. Voici, en effet, comment M. Dumas décrit son procédé de recherches :

« On coagule (1) le lait bouillant avec quelques gouttes d'acide acétique. On filtre la liqueur bouillante, le caséum et les globules butyreux restent sur le filtre. La liqueur filtrée est évaporée, dans le vide sec, à l'état d'extrait presque gommeux ; bientôt, s'il y a du sucre de lait, il s'y développe des cristaux dont la quantité va successivement en augmentant ; au bout de quelques jours tout se prend en masse. — On traite cette masse par l'alcool ordinaire bouillant en quantité strictement suffisante pour obtenir une liqueur saturée à chaud ; on traite ensuite cette masse par l'eau froide pour lui enlever les sels solubles. Le résidu, repris par l'eau bouillante, fournit une liqueur qui, évaporée jusqu'à consistance gommeuse, laisse, au bout de vingt-quatre heures, une cristallisation abondante d'une matière possédant les caractères du sucre de lait pur (2). »

Rappelons que si le sucre de lait fermente difficilement, il réduit les sels de cuivre dissous dans la potasse, comme la gyclose. On a ainsi un procédé très-sensible pour déceler le sucre dans de faibles quantités de lait. Dans des expériences anciennes et dans d'autres faites

(1) *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, t. XXI, p. 714.

(2) Voyez encore Dumas, *Chimie physiologique et médicale*. Paris, 1846, p. 638.

récemment au Muséum, j'ai recherché la lactose dans le lait de chienne, et je puis dire que jamais ce produit ne manque chez les chiennes à jeun ou nourries exclusivement avec de la viande. La lactose est donc comme la glycose un produit de l'organisme animal.

Voici les expériences que nous avons faites récemment au Muséum d'histoire naturelle :

1re *expérience*. — Une chienne A, depuis son séjour au laboratoire, depuis trois semaines environ, reçoit comme nourriture exclusivement de la viande et de l'eau ; elle a mis bas le 8 mai ; elle nourrit trois petits. Huit jours après, le 26 mai 1874, on trait l'animal, et une heure après son extraction on analyse le lait au point de vue de sa teneur en sucre de lait.

On trouve.................. 17gr,50 pour 1000.

Une portion de ce même lait est abandonnée à elle-même par un temps chaud, pendant quatre jours, jusqu'au samedi 30 mai :

On ne trouve plus en sucre que 9gr,90 pour 1000.

On voit que la lactose se détruit spontanément dans le lait comme la glycose dans le sang ; la lactose doit se détruire moins rapidement sans doute.

2e *expérience*. — Une chienne B, de moyenne taille, qui a mis bas le 22 mai 1874, depuis son séjour au laboratoire (quinze à vingt jours), reçoit comme ration exclusivement de la viande et de l'eau. Elle nourrit trois petits.

Le jeudi 18 juin, on enlève ses petits le matin, afin

de laisser s'accumuler le lait dans les mamelles; le soir on extrait le lait, et l'on constate:

Sucre de lait................ 12gr,50 pour 1000.

On change le régime alimentaire de l'animal, et on lui donne à manger une soupe au lait de vache dans laquelle on a mis du pain et ajouté du sucre de canne. Après quatre jours de ce régime, le lundi 22 juin, on analyse le lait et l'on trouve:

Sucre...................... 25 grammes pour 1000.

Le lendemain mardi, 23 juin, continuation du même régime; on analyse le lait et l'on trouve:

Sucre...................... 24gr,15 pour 1000.

Le 23 juin, on remet la chienne à son régime primitif de viande et d'eau. Deux jours après, le jeudi 25 juin, analyse du lait; on trouve:

Sucre...................... 14gr,20 pour 1000.

On continue le régime à l'eau et à la viande. Le vendredi 26 juin, on analyse de nouveau le lait; on trouve:

Sucre...................... 13 grammes pour 1000.

Le samedi 27 juin, on remet la chienne au régime de la soupe au lait sucré. Le lundi 29 juin, on analyse le lait et l'on trouve:

Sucre...................... 20 grammes pour 1000.

Même régime sucré continué. Le mardi 30 juin, l'analyse donne:

Sucre...................... 20 grammes pour 1000.

Les conclusions à tirer de ces expériences sont les suivantes:

1° Il y a du sucre de lait dans le lait des chiennes nourries exclusivement à la viande et à l'eau.

2° Le régime lacto-sucré augmente considérablement la proportion du sucre dans le lait.

Une question se présente ici : le sucre en plus qui apparaît dans le lait à la suite du régime sucré est-il entièrement de la lactose ou se trouve-t-il de la glycose ou de la saccharose venant directement de l'alimentation? La question était facile à juger par la fermentation qui aurait décelé la glycose et non la lactose. Or, le lait de la chienne mis avec de la levûre n'a fermenté directement ni pendant le régime lacto-sucré, ni dans le régime à la viande. Donc le sucre trouvé dans le lait était entièrement de la lactose, et était sécrété par la glande mammaire. Il serait difficile, en effet, de comprendre comment le sang, qui ne contient normalement que 1 à 2 grammes de sucre par 1000, pourrait fournir un liquide (lait) renfermant 15 à 20 grammes de sucre pour 1000. Le sucre passerait plus facilement de la glande mammaire dans le sang; car, d'après les expériences de M. de Sinéty, le sucre apparaît dans l'urine quand on supprime l'évacuation lactée (1).

Procédé d'analyse du lait. — Nous avons employé la même méthode que pour le sang, avec cette différence que, la quantité de sucre étant plus considérable, nous étendons le lait avec de l'eau. On prend :

(1) Voyez *Société de biologie.* — Voyez aussi mes *Leçons sur la physiologie expérimentale appliquée à la médecine*, t. Ier, p. 427.

Lait........... 5cc
Eau distillée.... 20cc
Sulfate de soude. 25 gr., plus quelques gouttes d'acide acétique.
On fait bouillir.

On obtient un liquide limpide et transparent qu'on dose par la liqueur cupro-potassique, comme pour le sang.

La théorie de la formation exclusive des principes immédiats par les végétaux ne peut donc plus être soutenue ; il faut reconnaître cependant que cette discussion mémorable a donné une vive impulsion et un mouvement fécond à la physiologie.

La proposition que les graisses étaient exclusivement formées dans le règne végétal fut d'abord combattue par Liebig (1), qui montra qu'une oie nourrie de maïs avait accumulé, au bout d'un certain temps, beaucoup plus de graisse que n'en contenait le maïs consommé. Ces attaques donnèrent lieu à de nombreuses controverses et à des expériences intéressantes; MM. Dumas et Payen montrèrent que le maïs contient beaucoup plus de substances grasses que ne le croyait Liebig, et que cette quantité suffisait pour rendre compte de la graisse accumulée par l'animal. Mais Liebig répondit à son tour en montrant que la plus grande partie de la graisse contenue dans les aliments se retrouvait dans les excréments (2). Ces savantes discussions se prolongèrent, en passant des expériences sur les oies à des expériences

(1) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences.* t. XV, p. 792.
(2) *Comptes rendus*, t. XVI, p. 553.

sur la vache, avec les mêmes phases contradictoires (1); mais enfin ces théories exclusives furent ébranlées et abandonnées par ceux mêmes qui les avaient d'abord soutenues; MM. Milne-Edwards et Dumas reprirent les expériences d'Huber sur la formation de la cire par les abeilles (2). L'expérience montra avec la plus grande netteté que ces insectes pouvaient former de la cire, c'est-à-dire une sorte de matière grasse, avec du sucre, c'est-à-dire sans que leurs aliments en présentassent des traces. Ce résultat fut bientôt confirmé et généralisé par les expériences de M. Boussingault sur les porcs (3), et celles de M. Persoz sur les oies (4).

En résumé, la théorie du passage des principes immédiats gras tout formés des végétaux dans les animaux est en desaccord avec l'expérience; la production de la graisse par l'organisme animal est universellement admise aujourd'hui par les chimistes et les physiologistes. Il en est de même pour le sucre, après nos travaux. Toutefois, nous aurons plus tard à revenir sur cette théorie primitive de la nutrition directe à propos du mécanisme de la formation de la glycose, et nous verrons que bien que nous soyons d'accord aujourd'hui avec l'un des illustres auteurs de cette théorie, M. Boussingault (5), sur le fait principal de la présence du sucre, nous nous en séparerons encore relativement au procédé de produc-

(1) *Comptes rendus*, t. XVI, p. 558, 568 et 653.

(2) *Comptes rendus*, t. XVII, p. 531.

(3) Boussingault, *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, t. XX, p. 1728.

(4) Persoz, *Comptes rendus*, t. XXI, p. 20.

(5) *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1876.

tion de ce principe immédiat. Les chimistes veulent toujours voir chez les animaux un produit de dédoublement d'une matière complexe, d'un composé albuminoïde, par exemple. Nous pensons au contraire qu'il existe des actions chimiques synthétiques chez les animaux comme chez les végétaux, peut-être pas aussi énergiques chez les premiers que chez les derniers, mais qui, chez les uns comme chez les autres, sont liés intimement à ce que nous pouvons appeler l'état vital. En effet, chez le végétal, l'amidon peut, par une action de fermentation ou d'hydratation, se changer en glycose dans la plante morte, mais l'amidon ne se fait que pendant la vie; de même, chez l'animal, la matière morte, glycogène, peut se transformer en sucre ou en d'autres produits par des actions de dédoublement ou d'hydratation qui s'exercent sous l'influence de ferments déterminés, mais la matière glycogène ne se forme que pendant la vie. Ainsi, nous pouvons le dire par avance, dans les animaux comme dans les végétaux, il y a deux ordres de phénomènes chimiques, les uns de fermentation, de dédoublement, et qui se passent pendant la vie et après la mort, les autres phénomènes de synthèse organique ou d'organisation, qui ne s'accomplissent que pendant la vie. La découverte de la *glycogénie hépatique* et de la glycogenèse animale n'a fini toutefois par triompher qu'après de nombreuses objections.

On fit d'abord des objections théoriques : au nom de la doctrine chimique, on objecta que le sucre que j'avais constaté dans le foie pouvait provenir de l'ali-

mentation (1). Or, pour prouver que le sucre vient du foie et non de l'intestin, j'avais établi que, chez des chiens longtemps nourris de viande ou à jeun, le sang des veines hépatiques est très-sucré, tandis que celui de la veine porte ne l'est pas ou beaucoup moins. On voulut prouver le contraire, et on chercha à démontrer par des expériences mal instituées que, contrairement à ce que j'avais annoncé, le sang de la veine porte contient toujours beaucoup de sucre. Il est vrai que lorsqu'on ne prenait dans cette veine que 35 à 80 grammes de sang, on n'y trouvait que des traces de sucre; mais on expliquait ce résultat en disant que la quantité de sang examiné était trop faible; on recommençait l'opération sur 200 à 300 grammes de sang et on y constatait alors les réactions d'une matière sucrée. Cette dernière manière d'opérer était essentiellement vicieuse. Lehmann (2) fit observer avec juste raison que dans ces circonstances, en tirant une si grande quantité de sang, on faisait réellement une hémorrhagie générale par la veine porte, et qu'on n'avait plus le sang pur de la veine porte. Il insista en outre, comme il l'avait déjà fait (3), sur l'importance de faire les recherches sur l'extrait alcoolique du sang. Lehmann n'eut donc pas de peine à réfuter ces objec-

(1) Figuier, *Sur la fonction glycogénique du foie* (*Gaz. hebd. de méd.*, année 1855, p. 82, 122, 236, 290, 301, 753 et 779).— *Nouveaux faits et considérations nouvelles contre l'existence de la fonction glycogénique du foie* (in *Gaz. hebd.*, 1857).— *Expériences qui prouvent qu'il ne se forme pas de sucre après la mort dans le foie des animaux* (*in Gaz. hebd.*, 1857).

(2) Lehmann, *Lettre à propos de la glycogénie* (*Gaz. hebd.*, 26 octobre 1865).

(3) Lehmann, *Traité de chimie*, t. I, p. 198.

tions, et à montrer qu'elles n'atteignaient aucunement la théorie de la glycogénie hépatique.

Toutefois Lehmann ne se contenta pas de réfuter ces expériences, mais, dans une série de recherches très-précises (1), il confirma avec moi la présence du sucre dans les veines sus-hépatiques et son absence relative dans la veine porte. Il ne trouva par exemple (2), sur un chien nourri de viande de cheval, mis en expérience cinq heures après son dernier repas, aucune trace appréciable de sucre dans la veine porte, tandis que les veines sus-hépatiques en donnèrent 0,814 pour 100.

Il importe de remarquer dès à présent que Lehmann énonce les proportions de sucre en les *rapportant au résidu sec du sang*. Si l'on ne tenait compte de ce fait, on ne saurait s'expliquer la différence entre les nombres donnés par Lehmann et ceux donnés par Schmidt.

L'importance des travaux de ces deux derniers auteurs mérite que nous fassions plus que les mentionner ; nous donnerons le détail de leurs procédés d'analyse, car ils nous fourniront de précieux documents pour l'étude critique à laquelle, ne l'oublions pas, nous voulons aboutir.

Lehmann s'attacha donc à bien préciser les conditions d'une bonne expérience sur le sucre du sang : voici la méthode qui lui servit dans ses recherches :

« On traite le sang par trois fois son volume d'alcool,

(1) Lehmann, *Untersuchungen über die Constitution des Bluts verschiedener Gefässe und Zuckerbehalt derselben imbesondere. Berichte der kön. Sachs. Gesellschaft der Wissenschaften*, 17 nov. 1855.)

(2) *Op. cit.*, p. 106.

on évapore à siccité et reprend de nouveau ce résidu par l'alcool. Cette dissolution alcoolique est alors traitée par une lessive alcoolique de potasse caustique : le sucre, s'il existe dans ce liquide, doit former avec la potasse une combinaison insoluble qui se dépose. Ce précipité est recueilli, puis dissous dans l'eau, et la dissolution aqueuse est partagée en deux parties : l'une d'elles est soumise à l'action du réactif cupro-potassique, qui indique, par la réduction du sel de cuivre, la présence du principe sucré ; l'autre, préalablement saturée par l'acide tartrique, est mise en contact avec la levûre de bière pour produire la fermentation alcoolique. »

Quant à Schmidt, il dose le sucre dans le sang par la méthode suivante : il reçoit le sang dans de l'alcool, évapore et concentre l'alcoolature, ajoute un peu d'acide acétique pour empêcher la destruction du sucre, puis il fait fermenter avec de la levûre : du chiffre de l'acide carbonique obtenu il déduit le chiffre de sucre contenu dans le sang (1).

Sans insister ici sur la valeur de procédés opératoires que nous jugerons plus tard en vous faisant assister à nos expériences, achevons l'histoire de ces controverses en rappelant seulement qu'à cette époque la doctrine de la glycogénie hépatique rencontra encore d'autres défenseurs dans MM. Poggiale, Leconte, et dans les commissaires de l'Académie des sciences. En constatant le fait de la glycogénie hépatique, M. Poggiale voulut aller au delà et entrer dans le mécanisme de la forma-

(1) Schmidt, *Characteristik der epidemischen Cholera*, Leipsig, 1850, p. 161.

tion du sucre dans le foie (1). Le rapport de M. Dumas, abordant directement le nœud de la question, le fait de la présence du sucre dans la veine porte des animaux nourris de viande, détruisit, comme l'avait fait Lehmann, les objections erronées que nous avons précédemment rapportées et constata l'absence de sucre dans le sang venant de l'intestin chez un animal nourri à la viande (2). Les expériences de M. Leconte, confirmatives de notre théorie, portaient sur des analyses du sang de la veine porte et des veines hépatiques (3) : de même que d'autres nombreuses recherches de Lehmann.

On peut citer encore à ce sujet les expériences confirmatives de G. Harley. Ces recherches sont faites selon une méthode qui élimine toutes les causes d'erreur : pour doser le sucre dans le sang, ce liquide est reçu dans de l'eau bouillante, avec addition d'acide acétique. — L'auteur arrive aux conclusions suivantes :

Le sucre est un élément constituant normal du sang.

Le sang de la veine porte contient du sucre dans l'alimentation mixte.

(1) Poggiale, *Origine du sucre dans l'économie animale*, mémoire présenté à l'Académie de médecine, le 17 avril 1855.

(2) *Rapport de M. Dumas à l'Académie des sciences, à l'occasion des communications faites par MM. Figuier, Leconte et Poggiale* (*Comptes rendus*, 18 juin 1855, t. XL, p. 1282). « Reste à savoir, dit M. Dumas, si le sang de la veine porte contient du sucre chez les animaux nourris de viande. A cet égard, les expériences de votre commission lui ont paru décisives ; elle n'a pas trouvé trace appréciable de sucre dans la veine porte d'un chien nourri à la viande crue. »

(3) *Recherches sur la fonction glycogénique du foie*, note de M. Leconte *Comptes rendus*, t. XI, p. 902).

Il n'en contient pas chez l'animal nourri de viande ou en état d'abstinence.

Le foie contient du sucre, que l'alimentation soit végétale ou animale (1).

Toutefois de nouvelles objections s'élevèrent encore relativement à l'origine du sucre du sang, avec les expériences de MM. Colin et Chauveau. Ces recherches confirmaient de part et d'autre le fait de la présence du sucre dans le sang, mais elles paraissaient en opposition avec la théorie de la glycogénie hépatique. MM. Colin et Chauveau avançaient, en effet, qu'ils avaient trouvé chez des animaux herbivores, nourris avec de la viande ou à jeun, du sucre dans le sang de la veine porte, dans celui de la circulation générale, et notamment dans la lymphe après une abstinence prolongée (2). D'où venait ce sucre, chez un animal soumis à l'abstinence, ou nourri exclusivement de viande? M. Colin prétendit que le sucre trouvé dans les chylifères des animaux nourris de viande se formait dans les villosités intestinales. M. Chauveau réfuta cette hypothèse et prouva que ce sucre passe dans les lymphatiques par la circulation générale (3). M. Sanson, soulevant toujours la doctrine ancienne, prétendit que, chez les animaux nourris de

(1) Voyez G. Harley, *On the saccharine function of the liver*. (*Proceedings of the Royal Society*, janv. 1860, p. 289).

(2) Chauveau, *Nouvelles recherches sur la fonction glycogénique* (*Comptes rend. de l'Acad. des sciences*, 1856, t. XLII, XLIII, p. 1008). — Colin, *De la formation du sucre dans l'intestin, et de son absorption par les chylifères* (*Gazette médicale*, 1860, n° 14).

(3) *Se forme-t-il du sucre dans le tube digestif des animaux nourris exclusivement de viande?* (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences.*)

viande, le sucre venait des muscles des herbivores dont on nourrissait les carnivores, muscles qui contenaient du sang sucré, et qui même renfermaient en eux-mêmes une provision de matière sucrée (1).

Il faut placer ici une nouvelle découverte que je fis en 1855 et qui modifia profondément les idées qu'on s'était faites jusqu'alors sur la glycogenèse animale, c'est-à-dire sur l'origine du sucre dans le sang des animaux.

En 1849 j'avais annoncé : 1° que le tissu du foie était constamment imprégné de sucre; 2° que le sang sortant du foie par les veines hépatiques était plus riche en sucre que celui qui y entrait par la veine porte; 3° Je concluais que le foie devait être considéré comme une source normale du sucre du sang, source indépendante de l'alimentation. J'avais en outre prouvé que le système nerveux exerce une influence directe sur la quantité de sucre versée dans le sang. Je produisais à volonté le diabète artificiel; en piquant un animal dans le quatrième ventricule, on surchargeait son sang de matière sucrée qui passait dans les urines. L'animal était diabétique (2).

Si les opposants à la glycogénie hépatique n'avaient pas pu trouver la source du sucre du foie dans les aliments, les partisans de la glycogénie hépatique, au contraire, avaient cherché à en expliquer chimiquement

(1) A. Sanson, *Sur la formation physiologique du sucre dans l'économie animale* (*Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, 1857, 1er fasticule, nos 21 et 26; 2e fasc., n° 10, notamment séance du 10 mai 1857). — *Recherches sur la glycogénie* (*Gazette médicale*, 1857, n° 32).

(2) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 1849.

et physiologiquement la formation. Lehmann en particulier, ayant trouvé moins de fibrine dans le sang des veines hépatiques que dans celui de la veine porte, admit que le sucre se formait dans le tissu hépathique par suite d'un dédoublement de cette matière (1). Frerichs (2), M. Poggiale, etc., émirent également l'opinion d'un dédoublement de certains produits du sang donnant lieu dans le foie à la formation du sucre qui s'y rencontre normalement. Moi-même je poursuivais aussi de mon côté le problème de la genèse du sucre dans le foie, et dans la séance du 24 septembre 1855 je communiquais à l'Académie des sciences mon *expérience du foie lavé*, qui démontrait qu'après la mort, sur un foie lavé par un courant d'eau et dépourvu de sucre, on voyait le sucre se reproduire. J'en tirai la conclusion qu'une matière préexistait au sucre dans le tissu hépatique, et je retirai bientôt cette substance que j'appelai *glycogène* ou *matière glycogène*, et à laquelle je reconnus la même composition qu'à la matière amylacée des végétaux (3).

A la suite de tous ces faits, j'admis que non-seulement la glycogenèse était bien une fonction appartenant aux animaux, mais qu'elle s'opérait chez eux par le même mécanisme que dans les végétaux, c'est-à-dire en formant d'abord dans le foie un amidon animal qui se transformait ensuite en dextrine et glycose.

J'en étais donc arrivé à isoler la substance amylacée

(1) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences.*
(2) *Wagner's Handwörterbuch der Physiologie*, III, 1, p. 831.
(3) *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, t. XLI et XLIV.

glycogène qui, dans le foie, donne naissance au sucre (1). Il est inutile de rappeler ici les nombreuses expériences qui nous démontrèrent que le foie, même des animaux nourris avec la viande, créait cette matière, et que celle-ci était la source physiologique constante du sucre contenu normalement dans le sang. Du reste, je vous rendrai bientôt témoins d'expériences semblables. Poursuivons pour le moment notre revue historique et critique.

Malgré toutes ces démonstrations accumulées, les controverses ne furent pas encore éteintes; pour les adversaires de la glycogénie physiologique, la question n'était que déplacée, au lieu d'être résolue, et les objections reparurent, avec les mêmes idées préconçues, sur ce nouveau terrain. Soutenant toujours l'ancienne théorie dualistique des animaux et des végétaux (2), M. Sanson opposa au glycogène hépatique (3) les arguments qu'il avait fait valoir contre le sucre et son origine animale. La matière glycogène du foie constatée chez les animaux nourris exclusivement de viande provenait, suivant lui, de cette viande elle-même, car il en avait trouvé dans la chair musculaire du cheval adulte, comme je l'avais

(1) Claude Bernard, *Leçons sur la matière glycogène du foie* (*Union médicale*, 1859, nos 26, 35, 38, 54, 56). — *De la matière glycogène considérée comme une condition de développement de certains tissus chez le fœtus, avant l'apparition de la fonction glycogénique du foie* (*Journal de physiologie*, t. II, 1839).

(2) Sanson, *Journal de physiologie*, 1858, p. 247.

(3) Sanson, *De l'origine du sucre dans l'économie animale* (*Journ. de physiologie*, 1858, p. 245). — *Sur l'existence de la matière glycogène dans tous les organes des herbivores et sur l'influence de l'alimentation sur la production de cette substance* (*Journ. de physiologie*, t. II, 1869).

découverte moi-même dans les muscles des animaux (veaux) (1) pendant la vie intra-utérine. Le sens des résultats obtenus par M. Sanson a été autrement interprété par MM. Clément, Poggiale; ces derniers expérimentateurs ont admis que la *matière glycogène* trouvée par M. Sanson dans les muscles ne serait pas autre chose que de la *dextrine* provenant d'une alimentation riche en amidon, comme celle des moutons et des bœufs; mais qu'elle ne se trouve nullement dans la chair des carnivores. Les recherches de M. Sanson offrent néanmoins de l'intérêt; elles ont enrichi la science de faits nouveaux sans porter toutefois aucune atteinte à la glycogénie hépatique.

En étudiant la glycogenèse chez le fœtus, j'avais vu que le foie n'est pas d'abord le siége de cette fonction; elle est diffuse et ne se localise que plus tard dans l'organe hépatique. M. Rouget n'a voulu voir dans cette diffusion de la substance glycogène qu'un élément constituant des tissus en général, ou du moins d'un grand nombre de tissus (2); nous ne nous arrêterons pas longuement à ces dernières interprétations qui nous éloignent trop de notre point de vue spécial qui est la glycémie physiologique. Disons seulement que l'existence de la matière glycogène ou *zoamyline*, dans un grand nombre de tissus, dans presque tous ceux de l'embryon et des animaux inférieurs, est un fait que j'ai

(1) Voyez mes *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine*, t. I, p. 385 et suivantes.

(2) Ch. Rouget, *Des substances amyloïdes et de leur rôle dans la constitution des tissus des animaux* (*Journal de la physiol.*, 1859, p. 308).

signalé moi-même et qui vient au contraire à l'appui de la théorie glycogénique : chez les animaux inférieurs, chez le fœtus, la division du travail est encore incomplète, la fonction glycogénique est diffuse, mais elle se localisera plus tard dans le foie, comme je l'ai vue se localiser à un moment donné dans le placenta ou dans certaines parties de l'amnios (1).

Enfin j'ajouterai qu'en montrant dans mon expérience du *foie lavé* que le sucre se fait après la mort, j'avais donné prise aux objections vitalistes. C'est pourquoi Pavy (2) objecta que la glycogénie hépatique n'était qu'un phénomène cadavérique ou pathologique. Il admet que la matière glycogène que j'ai découverte peut se transformer en sucre; mais, suivant lui, à l'état de santé, cette action est radicalement empêchée par la vie, au lieu d'être simplement réglée par l'influence du système nerveux ainsi que je le dis. J'ai produit ailleurs les expériences qui renversent ces hypothèses vitalistes, et prouvent bien que la transformation du glycogène en sucre est un phénomène constant et normal (3).

Pendant ces entrefaites, dans l'année 1857, l'Académie des sciences de Copenhague mit au concours pour un prix la question de la glycogénie hépatique.

(1) Claude Bernard, *D'une nouvelle fonction du placenta* (*Journal de physiologie*, t. II, 1859). *De la matière glycogénique comme condition de développement de certains tissus chez le fœtus avant l'apparition de l'époque glycogénique du foie* (*Comptes rendus de l'Acad.*, t. XLVIII, 10 janvier, 4 avril 1859).

(2) *Researches on the nature and treatment of diabety.* Londres 1862. 2e édit., Londres. 1868. — Lettzomian, *Lectures on certain points conected with diabetes* (*The Larcet*, 1860).

(3) Voyez *Cours du Muséum et du Collège de France*, 1872.— Diabète.

Schiff répondit à cet appel par l'ouvrage suivant : *Untersuchung über die Zuckerbildung in der Leber und den Einfluss der Nervensystems auf die Erzeugung des Diabetes*, Würzburg, 1859. Dans cet ouvrage considérable, Schiff soutient au fond mes idées sur la fonction glycogénique du foie et sur le diabète artificiel. Cependant, plus tard, Schiff émit une opinion analogue à celle de Pavy (1), mais au lieu d'admettre que le sang contient normalement un ferment, dont le système nerveux empêcherait l'action par une sorte d'influence mystérieuse de la vie, Schiff nia l'existence de ce ferment. Il n'y a pas pour lui de ferment diastasique ni dans le sang ni dans le foie à l'état normal. Ce ferment prend seulement naissance après la mort ou dans des circonstances pathologiques. D'autres physiologistes, tels que Meissner, etc., partagèrent les idées de Pavy et publièrent des faits en leur faveur (2).

J'arrêterai ici cet historique dans ce qu'il a d'essentiel ; je pourrais l'étendre bien davantage si je voulais tenir compte de tous les travaux et de toutes les discussions auxquels mes recherches ont donné lieu dans tous les pays. J'espère toutefois que cet aperçu suffira pour vous montrer combien il est difficile d'établir la vérité dans des sciences aussi complexes que la physiologie et la médecine expérimentales. Il ne faut pas s'étonner de pareille chose, il faut prendre patience et compter sur

(1) Schiff, *Nouvelles recherches sur la glycémie animale* (*Journal de l'anat. et de la physiologie* de Ch. Robin, 1866).

(2) Voyez les travaux du Tommasi, Tscherinoff, Saikovsky, etc. (in Arnaldo Cantani, *Du diabète et de son traitement*. Traduction française par H. Charvet. Paris, 1876, p. 54 et suiv.).

le temps. Je n'ai jamais répondu à aucune des attaques qui ont été dirigées contre mes opinions et mes travaux. J'ai continué à poursuivre des investigations nouvelles, persuadé que les faits bien observés ne changeraient au gré de personne et que la lumière finirait par se faire jour après l'obscurcissement des controverses sincères ou passionnées. Aujourd'hui des expériences nombreuses se sont accumulées et sont présentées dans la plupart des ouvrages élémentaires de physiologie d'une manière obscure et imparfaite parce qu'on a voulu concilier des interprétations insuffisantes et contradictoires. Les faits sont néanmoins acquis, il faut les reprendre, en faire la critique et en donner une interprétation qui prenne place dans la science actuelle. Tel est le seul but que je désire maintenant poursuivre, beaucoup moins pour faire prévaloir mes opinions que dans l'intérêt de la physiologie qu'il est si utile de fonder aujourd'hui afin de donner à la médecine une base vraiment scientifique.

SEPTIÈME LEÇON

Sommaire : Essai de critique expérimentale appliquée à l'étude de la *glycémie*. — Manière de traiter le sang pour y rechercher et doser le sucre : emploi de l'eau bouillante, de l'alcool, du sulfate de soude ; avantages de ce dernier procédé. — Des substances qui peuvent réduire la liqueur cuivrique. — Élimination de ces substances (urates et chloroforme). — Formule de la liqueur cuivrique pour doser le sucre. — Procédé opératoire. — Expériences. — Dosage. — Calculs et tableaux. — Résultats obtenus sur divers animaux. — Recherche du sucre dans divers liquides (chyle, liquide céphalo-rachidien). — Comment la présence du sucre dans le sang a-t-elle échappé à nombre d'observateurs. — Précautions à prendre pour conserver, dans le but de l'analyse, le sang obtenu par la saignée, chez l'homme. — Expériences et résultats.

Messieurs,

Nous reconnaissons tous les jours davantage l'importance des *détails* les plus minutieux dans l'analyse critique des expériences : c'est à ce prix seulement que pourra se constituer la science vraiment digne du nom de *science expérimentale*.

En réalité, la médecine ne fait que de commencer à entrer dans cette voie expérimentale ; les expériences sont si délicates, on les entreprend si souvent avec des idées préconçues et sans observer de règles précises, que souvent elles demeurent fatalement infructueuses, et même, dans ces conditions, ne font qu'entraver la science. Il arrive en effet qu'on discute aujourd'hui comme au plus beau temps de la scolastique ; seule-

ment, au lieu de s'opposer des arguments de logique, le adversaires se combattent avec des expériences, à résultats en apparence opposés, parce qu'on n'a précisé ni les conditions, ni les procédés qui doivent régler une expérience faite dans un but donné. Il faut donc étudier ces procédés pour chaque cas particulier, et fixer d'une manière exacte et jusqu'à un certain point *définitive*, la méthode qui nous guidera dans leur application.

Cet essai de critique expérimentale, nous l'appliquerons aujourd'hui à la recherche du sucre dans le sang; ici, plus peut-être encore que pour toutes les autres questions, il faut fixer des procédés qui règlent d'une manière classique la marche à suivre, afin que chaque expérimentateur n'ait pas à opposer son procédé à ceux des autres: il faut qu'il en soit ici comme en chimie, où l'opérateur, sous peine de passer pour un ignorant, n'a pas d'autre procédé à choisir que celui dont la valeur a été définitivement et scientifiquement reconnue, et qui a été adopté pour telle ou telle recherche, pour telle ou telle préparation.

En étudiant l'historique de la question de la *présence du sucre dans le sang*, nous avons vu à quels résultats contradictoires étaient arrivés ceux qui s'étaient occupés de ce sujet.

Or, pour juger de la valeur du résultat positif obtenu par tel ou tel auteur, il faut savoir au juste comment il a procédé dans ses recherches. Quand un physiologiste dit qu'il a trouvé du sucre dans le sang ou dans un autre liquide, ce résultat ainsi énoncé, et qui paraît un

fait pur et simple, n'est rien moins que cela; ces prétendus faits ne sont que de pures *abstractions*. En disant qu'il y a du sucre dans un liquide, l'expérimentateur sous-entend le plus souvent qu'il a procédé à telles et telles opérations, constaté telles et telles réactions qui lui permettent de conclure logiquement à l'existence d'une matière ayant les propriétés du sucre. — Mais si ces opérations sont mal dirigées, si les réactions observées sont d'une valeur douteuse, la conclusion ne sera plus valable. — Il faudrait donc aujourd'hui, dans l'historique de toute question du genre de celle-ci, renoncer à citer seulement les résultats négatifs ou positifs, mais, de l'exposé même du mode de recherche et des procédés employés, déduire directement la valeur de l'affirmation ou de la négation énoncée par chaque auteur.

Nous avons vu, dans une leçon précédente (1), quels sont les caractères qui nous permettent de reconnaître le sucre : nous ne reviendrons ici ni sur l'extraction du sucre en nature, ni sur son dosage par le polarimètre, ou la fermentation. Tout au plus aurons-nous, à propos du dosage du sucre dans le sang, à donner quelques nouveaux détails sur l'emploi du réactif cuivrique.

Mais disons d'abord que ce n'est pas tout que de savoir caractériser la présence du sucre par ces réactions chimiques appropriées. Ces réactions ne peuvent avoir lieu, ou tout au moins ne peuvent présenter la netteté nécessaire, que dans un liquide transparent et ne ren-

(1) Voy. p. 112.

fermant pas de substances albuminoïdes. Ce sont là des conditions qu'est loin de remplir le sang en nature. Il faut donc lui faire subir un certain nombre de manipulations, qui, tout en respectant le sucre, arrivent à l'isoler en une solution où il puisse être décelé.

Plusieurs procédés ont été mis en usage à cet effet.

Le plus simple et le plus anciennement employé consiste à recevoir le sang dans l'eau bouillante : il ne faut pas oublier dans ce cas d'ajouter au liquide quelques gouttes d'acide acétique ou d'un autre acide, de façon à neutraliser la réaction alcaline du sang ; il faut même obtenir une réaction légèrement acide pour éviter que les alcalis ne détruisent le sucre. On obtient, par l'action de la chaleur, un coagulum ; on l'exprime dans un linge sous une presse et l'on filtre. Ce procédé ne donne jamais une liqueur suffisamment claire et dans laquelle les faibles réductions du réactif cuivrique soient parfaitement visibles. C'est pourquoi on a cherché à clarifier ce liquide, après l'avoir concentré, pour obvier à la trop grande dilution du sang mêlé à l'eau. Parmi les procédés mis en usage pour clarifier ce liquide, il en est un qu'il est bon de rappeler ici, pour montrer combien il est important de bien se rendre compte des conditions dans lesquelles se sont mis les expérimentateurs, avant d'adopter les conclusions de leurs expériences, quelque probables que soient d'ailleurs leurs conclusions. Nous voulons rappeler les travaux d'Ambrosiani : nous savons que ce chimiste italien, recherchant le sucre dans le sang, après avoir traité celui-ci par l'eau bouillante, clarifia avec du blanc d'œuf le liquide obtenu après

filtration ; il fit un *collage*, comme on le pratique pour les vins. Le liquide fut parfaitement clarifié, et Ambrosiani y constata la présence du sucre. Mais nous avons montré (1) que le blanc d'œuf contient du sucre, qu'il en contient même plus que le sang à l'état normal : il n'était donc pas surprenant qu'Ambrosiani retrouvât dans sa liqueur la substance sucrée qu'il y avait introduite par le collage. Mac Gregor a opéré de même. Leurs expériences doivent donc demeurer non avenues, et quoique leurs conclusions affirmatives ne soient pas en opposition avec ce que nous avons démontré depuis, la présence constante du sucre dans le sang, nous ne saurions, au point de vue de la critique expérimentale, leur accorder aucune valeur.

Nous employons la vapeur d'eau surchauffée qui crispe le sang sans l'étendre et convient beaucoup mieux que l'eau chaude.

On a, dans une autre manière de procéder, remplacé l'eau bouillante par l'alcool. On reçoit, dans un flacon plein d'alcool à 40 degrés, le sang qui se coagule immédiatement ; on le malaxe pour obtenir une crispation complète ; on jette ce magma sur le filtre, et l'on obtient un liquide clair qui renferme tout le sucre en dissolution. Dans ce cas encore, il est une précaution, déjà indiquée et que l'on ne saurait négliger quand on fait évaporer le liquide au bain-marie : c'est d'ajouter quelques gouttes d'acide acétique ou chlorhydrique, afin

(1) Voyez Claude Bernard et Barreswill, *Comptes rendus de la Société de biologie*. — Et Cl. Bernard, *Cours du Muséum* (*Revue scientifique*, 1874, n° 19).

d'éviter la destruction du sucre par les alcalis du sang. Il faut laver à plusieurs reprises, avec de l'alcool, ce qui reste sur le filtre, afin d'en extraire tout le sucre.

Mais pour obtenir nettement les caractères du sucre, on ne peut le faire dans une solution alcoolique trop diluée : il faut donc enlever l'alcool et le remplacer par de l'eau. A cet effet on évapore très-lentement au bain-marie et l'on obtient d'abord une alcoolature concentrée.

C'est dans cette alcoolature préalablement filtrée que l'on peut, comme nous le disions plus haut, et suivant Lehmann, produire du saccharate de potasse en y versant une solution alcoolique de potasse; on obtient ainsi un précipité sous forme gélatineuse.

Mais il vaut mieux pousser l'évaporation au bain-marie jusqu'au bout, à siccité, et reprendre le résidu par l'eau, de façon à opérer sur une solution aqueuse.

Dans cette solution aqueuse, on cherche le sucre; s'il est assez abondant, on cherche à le faire cristalliser et à l'obtenir en nature (1) : ou bien on fait fermenter la liqueur, ou bien on produit les réactions sus-indiquées : destruction par la potasse; réduction des sels de cuivre, etc.

On le voit, le procédé qui consiste à traiter le sang par l'alcool, qui est un des plus recommandés et des meilleurs, se compose encore de manœuvres longues et compliquées. Les résultats ainsi obtenus sont excellents, à l'abri de toute objection, mais ils coûtent beaucoup de temps. Dès qu'il faut faire simultanément un

(1) Dans ce cas, il est préférable d'agir avec le sulfate de soude et en opérant des concentrations successives des liqueurs sucrées (voy. ci-après).

grand nombre d'expériences comparatives, ces coagulations dans l'alcool, ces lavages successifs, ces évaporations avec reprise du résidu par l'eau, etc., rendent ce procédé d'une application laborieuse.

Depuis longtemps (1) nous mettons en usage un procédé tout aussi sûr, mais beaucoup plus expéditif et plus pratique; cela nous permet d'exécuter rapidement les expériences, ce qui est un grand avantage en physiologie, quand il s'agit d'instituer une série de recherches comparatives. Ce procédé, comme celui de l'alcool, a essentiellement pour but d'éliminer tout ce qui peut masquer la réaction du sucre, c'est-à-dire les matières albuminoïdes. L'agent dont nous voulons parler est le *sulfate de soude*. Voici le manuel opératoire que nous employons.

On prend le sang au sortir des vaisseaux : on y ajoute un *poids égal de sulfate de soude* en petits cristaux (2) : on mêle le tout et l'on fait cuire vivement à feu nu sans ajouter d'eau, et en remuant le mélange pour qu'il ne brûle pas. Bientôt la cuisson produit un caillot noir et spongieux, qui nage, par fragments, dans un liquide plus ou moins abondant, selon l'état de concentration du sang (3). On jette le tout sur un filtre, et l'on obtient un liquide transparent incolore qui ne contient

(1) Voyez *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine*, 1855, t. Ier, p. 51 et suivantes.

(2) Il n'y aurait aucun inconvénient à ajouter un excès de sulfate de soude.

(3) Cet état de concentration du sang est variable selon les cas. Nous avons observé que dans les saignées successives que l'on pratique, le liquide est bien plus abondant avec les dernières qu'avec les premières.

plus d'albumine, mais qui renferme le sucre dans une dissolution de sulfate de soude.

Cette solution sucrée de sulfate de soude permet d'obtenir directement (1) la réduction du sel de cuivre dissous dans la soude (liqueur de Fehling).

Mais le sulfate de soude débarrasse-t-il le sang de toutes les substances qui pourrait agir de même sur le tartrate de cuivre? Il y a en effet des substances, telles que les *urates* et le *chloroforme*, qui pourraient se trouver mêlés au sang et qui ont une action réductrice sur le sel cuivrique.

Pour ce qui est des *urates*, nous n'avons pas à nous en inquiéter : une épreuve directe démontre que le sulfate de soude les retient dans le caillot sanguin : si, en effet, on fait une solution d'urates dans l'eau sanguinolente, qu'on fasse cuire cette solution avec un poids égal de sulfate de soude et qu'on filtre, le liquide obtenu ne produit aucune réduction du liquide de Barreswill ou de Fehling, ce qui prouve qu'il ne contient plus d'urate.

Le *chloroforme* pourrait parfois se trouver dans le sang, si l'on expérimente sur des animaux anesthésiés. On pourrait donc craindre que dans ces circonstances la réduction obtenue fût due non à du sucre mais à du chloroforme; il était à supposer *a priori* que la chaleur à laquelle on soumet le mélange du sang et de sulfate de soude suffisait pour faire disparaître tout le chlo-

(1) L'emploi du sulfate de magnésie au lieu du sulfate de soude ne permettrait pas l'essai direct, parce que le liquide cuivrique forme immédiatement un précipité qui gêne la réaction.

roforme par évaporation, et c'est ce que montre en effet l'expérience directe. Si l'on traite une certaine quantité d'eau chloroformée artificiellement par un poids égal de sulfate de soude avec ébullition et filtration, on n'observe plus dans le liquide obtenu aucune réduction du sel de cuivre ; il n'y a plus trace de chloroforme.

Ainsi, l'usage du sulfate de soude est parfaitement légitime et nous met à l'abri de toute cause d'erreur. La nécessité de son emploi est du reste facile à prouver, si elle avait encore besoin de quelque démonstration. Si l'on prend du sérum sanguin (débarrassé de la fibrine et des globules) et qu'on cherche à y produire directement la réduction du sel de cuivre, on voit que cette réaction ne se fait pas nettement : elle est masquée par les substances albuminoïdes. Si au contraire on fait bouillir ce sérum avec du sulfate de soude et qu'on filtre, on obtient un liquide dans lequel les moindres traces de sucre donnent une réduction des plus caractéristiques.

En résumé, nous nous sommes arrêtés à l'emploi du sulfate de soude pour rechercher le sucre dans le sang. Il est *nécessaire* et *suffisant* pour obtenir un liquide où la réaction du sucre se constate au moyen du liquide cuprique avec la plus grande facilité, sans aucune source d'erreur. Quand on laisse le liquide se cristalliser par le refroidissement, tout le sucre se trouve dans les eaux mères. Il est possible d'appliquer la fermentation à ce cas, parce que le sulfate de soude n'empêche pas la levûre de bière d'agir ; en outre, si l'on veut obtenir le sucre du sang en nature, on pourra précipiter la liqueur par l'alcool (eaux mères) en ayant soin de refroidir le

mélange ; le sulfate de soude sera précipité et le sucre restera dans le liquide ; on séparera par le filtrage, et en traitant successivement des quantités de sang assez considérables on pourra obtenir le sucre pur. Cette manière d'opérer réussit aussi très-bien pour extraire en nature le sucre du foie, ainsi que nous le verrons plus tard.

Étant maintenant fixés sur les procédés les plus pratiques et en même temps les plus sûrs pour constater la présence du sucre dans le sang, nous pourrons nous mettre à l'abri des nombreuses causes d'erreur que l'on n'a pas toujours su éviter.

Mais ce n'est pas tout que de constater la présence du sucre : cette détermination *qualitative* devient insuffisante dans la plupart des cas, surtout lorsqu'on veut faire des recherches comparatives sur divers sangs, ou étudier la destruction du sucre dans le milieu intérieur. Il faut alors procéder à des *analyses quantitatives*, à des *dosages*. Dans ce but, nous pouvons employer les diverses méthodes indiquées précédemment pour constater la présence du sucre ; mais elles présentent certaines causes d'erreur que nous avons déjà indiquées pour le procédé par fermentation (1).

Nous avons dit que c'est la liqueur cuivrique qui nous fournit le meilleur procédé de dosage (voir p. 114 à 116) ; c'est Barreswill qui a le premier employé ce moyen de dosage en reconnaissant que les quantités d'oxydule de cuivre réduit étaient en proportion directe avec la

(1) Voy. p. 122.

quantité de sucre contenu dans le liquide à l'épreuve. Barreswill a proposé un liquide dont nous avons déjà donné la formule (voy. p. 114).

Le reproche qu'on pouvait adresser au liquide de Barreswill, c'est qu'avec le temps il se réduisait spontanément; lorsqu'on avait préparé cette liqueur titrée, elle n'était vraiment titrée que pour le jour même; le lendemain elle s'était déjà altérée, et pour servir en vue d'un dosage précis, il fallait commencer par déterminer de nouveau son titre en l'éprouvant au moyen d'une solution connue de sucre. On conçoit combien cette altération du liquide compliquait et entravait les manœuvres de laboratoire et jetait de doutes sur les dosages comparatifs.

A la liqueur de Barreswill on a substitué, ainsi que nous l'avons déjà dit, celle de Fehling, qui n'en diffère que peu, et qui cependant ne présente aucun des inconvénients précédents.

Nous rappellerons ici la composition de la liqueur de Fehling d'après la formule d'une liqueur titrée de ce genre telle que me l'a communiquée M. Peligot :

Sulfate de cuivre............	36gr,40
Sel de Seignette............	200
Lessive de soude (24° B)......	300 cent. cub.

Il faut dissoudre le sel de Seignette dans la lessive de soude, ajouter de l'eau en quantité suffisante pour faire un litre à 15°.

Cette liqueur est préparée de manière que son titre est exactement déterminé par le fait même; et, en effet, comme le prouve l'expérience de contrôle, la décolora-

tion ou la précipitation complète de 1 centimètre cube de cette liqueur bleue correspond à 5 milligrammes de sucre.

C'est donc cette liqueur qui nous sert à doser le sucre dans le sang. Insistons sur ce fait, que le liquide de Fehling dont nous venons d'indiquer la composition n'est pas sujet à une réduction spontanée; il se conserve sans altération surtout si on le garde à l'abri du contact de la lumière pendant des mois et des années, et nous avons des flacons conservés depuis longtemps au laboratoire dans le fond desquels il ne s'est produit aucun précipité. Du reste, l'expérience directe montre que ces liquides ont conservé le même titre que lors de leur préparation.

Récapitulons maintenant d'une manière pratique notre procédé, depuis l'extraction du sang jusqu'à la constatation de la réaction, en indiquant les calculs qui, basés sur cette réaction, nous donnent la teneur en sucre du liquide examiné.

Manuel opératoire. — Pour doser le sucre dans le sang, nous recevons 25 grammes de sang dans une capsule de porcelaine tarée. On ajoute 25 grammes de sulfate de soude en petits cristaux, ce qui fait en tout 50 grammes; on mélange, et l'on place le tout sur la flamme du gaz ou de la lampe à alcool. Nous avons déjà dit que par la cuisson il se produit un *coagulum* d'abord rutilant, puis noir spongieux mêlé à un liquide plus ou moins abondant. Il faut alors, comme l'évaporation a fait perdre pendant la cuisson une certaine quantité de liquide, rétablir le poids primitif en ajoutant

une quantité suffisante d'eau distillée. On peut alors filtrer ou exprimer, et c'est dans le liquide obtenu que l'on dose le sucre.

A cet effet, nous nous servons d'une pipette graduée dite *pipette de Moore :* elle est verticalement fixée et se continue à son extrémité inférieure par un ajutage de caoutchouc, sur lequel est appliquée une pince à pression continue. On peut, en agissant sur cette pince, déterminer un écoulement du liquide qui remplit la pipette, écoulement que l'on peut graduer, de manière à le produire même goutte par goutte. Notons à ce propos que les pinces dans lesquelles la compression et la décompression se produisent à l'aide d'une petite vis, sont les meilleures, les plus précises. Le liquide auquel la pince laisse passage s'écoule par un tube de verre.

Tel est l'appareil : c'est dans cette pipette que l'on reçoit le produit de la filtration du sang cuit avec le sulfate de soude. Si l'on opère en hiver, par une température basse, il sera bon de placer cet appareil près d'une source de chaleur, pour éviter qu'il ne soit trop froid et ne produise ainsi la cristallisation de la solution concentrée de sulfate de soude, ce qui amènerait l'obstruction de l'orifice du tube d'écoulement de la pipette.

D'autre part, on verse dans un ballon de verre 1 centimètre cube de la liqueur bleue titrée : on y ajoute 15 à 20 centimètres cubes d'une solution concentrée et récente de soude ou de potasse. Alors on bouche le ballon avec un bouchon à deux trous. Dans l'un de

ces trous entre à frottement le tube d'écoulement de la pipette; dans l'autre est placé un tube en verre recourbé, destiné à donner issue à la vapeur d'eau qui se dégagera lors de l'ébullition, et muni à son extrémité d'un tube de caoutchouc sur lequel on applique une pince à pression. Cette disposition a l'avantage suivant : lorsque le contenu du ballon est entré en ébullition, et qu'une certaine quantité de vapeur d'eau s'est échappée par le tube en question, entraînant l'air du ballon, on ferme ce tube (par la pression de la pince sur le caoutchouc) et l'on opère alors la réaction à l'abri de l'air.

Pour opérer, on se sert de la flamme d'une lampe à alcool ou d'un bec de gaz au-dessous du ballon contenant le liquide bleu additionné de soude ou de potasse, et l'on chauffe. Dès que l'ébullition se produit, on note la division de la pipette où s'arrête le niveau supérieur du liquide (liqueur provenant du sang) qu'elle contient, et l'on agit sur la pince à pression continue de manière à déterminer l'écoulement de ce liquide, d'abord en un petit filet, puis goutte à goutte, à mesure que l'on approche de la fin de la réaction. Il est inutile de maintenir, comme nous le faisions autrefois, en ébullition la liqueur bleue du ballon dans lequel vient tomber le contenu de la pipette. La présence du bouchon à deux ouvertures, dont nous avons donné la description, nous permet, par la fermeture du tube qui communique avec l'extérieur, d'opérer à l'abri de l'air. Du reste, dans ces circonstances, en retirant la lampe à alcool, on voit l'ébullition se continuer (dans le vide).

Voici ce qui se produit alors : le sucre contenu dans le liquide de la pipette réduit et décolore le sel de cuivre contenu dans le ballon ; mais vu la présence d'un alcali puissant, de la soude ou de la potasse ajoutées en excès à la liqueur de Fehling, le précipité d'oxydule de cuivre est redissous à mesure de sa formation, de telle sorte qu'il n'y a pas de coloration jaune ou rouge : il y a simplement décoloration de la liqueur bleue. Si l'on ne maintenait pas le réactif en ébullition ou si l'on n'opérait pas à l'abri de l'air, on verrait la liqueur bleue se reformer, et c'est là une cause d'erreur contre laquelle on ne saurait trop se tenir en garde.

Il faut une certaine habitude pour juger du moment où la décoloration est parfaite et ne pas dépasser ce point : une excellente précaution est de placer de l'autre côté du ballon une feuille de papier blanc verticale, de sorte qu'il est facile, sur ce fond blanc, de juger de l'instant précis où les dernières traces de bleu ont disparu : on arrête alors l'écoulement du liquide de la pipette, et l'on note le degré où est descendu le niveau supérieur de ce liquide. Dès lors, l'opération est finie ; il ne s'agit que d'en interpréter le résultat par le calcul.

Supposons qu'au début de l'opération le niveau supérieur du liquide sucré fût à 24,8, et qu'après la décoloration du liquide bleu il soit descendu à 18,3. Comme ces divisions indiquent des centimètres cubes, nous dirons qu'il a fallu 24,8 — 18,3, c'est-à-dire 6,5 cent. cubes de la liqueur du sang pour décolorer 1 cent. cube de notre liqueur bleue. Or, comme 1 cent. cube de

cette dernière liqueur correspond, avons-nous dit, à 5 milligr. de sucre, nous en concluons que 5 milligr. de sucre sont contenus dans 6,5 cent. cubes de la liqueur que renfermait la pipette : tel est le résultat brut de l'opération.

Mais de cette donnée numérique il en faut déduire une autre relative au sang lui-même. Rien n'est plus simple que le calcul qui nous donnera ce résultat.

Si 6,5 cent. cubes du liquide contiennent 5 milligr. de sucre, 50 cent. cubes du liquide (25 de sang, 25 de sulfate de soude) contiendraient 0,046.

Mais ces 50 cent. cubes représentent 25 gr. de sang et 25 gr. de sulfate de soude. Nous avons donc les 0,046 de sucre contenus uniquement dans les 25 gr. de sang.

Une nouvelle proportion nous permet de conclure que si 25 gr. de sang contiennent 0,046 de sucre, 1000 gr. en renfermeront 1,53.

Donc, dans la détermination prise pour type, le sang contient $S = 1^{gr},53$ pour 1000.

Les chiffres obtenus par le calcul que nous venons d'indiquer sont suffisants pour les *expériences comparatives*; car, obtenus dans les mêmes circonstances et par les mêmes procédés, ces chiffres sont parfaitement comparables entre eux. Mais ces chiffres ne représentent pas la *quantité absolue* de sucre contenu dans le sang. Or, nous voulons évaluer cette quantité absolue lorsque nous devons comparer nos résultats non plus seulement entre eux, mais encore avec ceux obtenus par d'autres expérimentateurs.

Pour arriver au chiffre absolu, nous devons faire subir à ceux que nous avons obtenus certaines corrections. Nous avons, en effet, dans les calculs précédents, transformé des poids en volume sans tenir compte de ce que la densité des liquides en expérience n'est pas la même que celle de l'eau. Cette première correction est facile à effectuer. Nous avons pris 25 gr. de sang et 25 gr. de sulfate de soude, et nous avons calculé comme si la somme de ces deux poids était, en volume, équivalente à 50 cent. cubes : or l'appréciation directe montre que le mélange de 25 gr. de sang et de 25 gr. de sulfate de soude occupe seulement un volume de 38 cent. cubes.

Nous arrivons donc au raisonnement suivant :

— 25 grammes de sang + 25 grammes de sucre donnent 38 centimètres cubes d'un liquide qui contient tout le sucre (des 25 grammes de sang).

— D'autre part, 1 centimètre cube de notre liqueur titrée (liqueur de Fehling) répond à 5 milligrammes de sucre.

Soit n le nombre de centimètres cubes du liquide de la pipette nécessaire pour décolorer 1 centimètre cube de la liqueur de Fehling; nous pouvons dès lors poser l'équation :

$$n \text{ c. c.} = 5 \text{ milligr. de sucre},$$

et par suite :

$$1 \text{ c. c. (de la liqueur de la pipette)} = \frac{5 \text{ milligr.}}{n}$$

Donc

$$38 \text{ c. c.} = \frac{5}{n} \times 38 = \frac{190}{n}$$

Mais 38 centimètres cubes nous représentent 25 gr. de sang, et par suite $\frac{190}{n}$ nous indique la teneur en sucre de ces 25 grammes de sang. La teneur d'un litre de de sang (40 fois plus) sera représentée par

$$\frac{190 \text{ milligr.}}{n} \times 40 = \frac{7600 \text{ milligr.}}{n}$$

Telle est la formule générale qui nous permettra d'évaluer la quantité absolue de sucre contenu dans un litre de sang.

Voici un tableau donnant la proportion du sucre normalement contenu dans le sang de l'homme et de divers animaux. Le sang de la première analyse provient du sang de la veine du bras d'un homme de soixante ans environ, bien portant, ce sang veineux est toujours plus pauvre que le sang artériel. Le sang du bœuf, du veau, du cheval, du mouton, a été pris à l'abattoir sur des animaux tués pour les besoins de la boucherie; c'est un mélange de sang artériel et veineux. Les sangs du marsouin et du squale ont été recueillis par mon préparateur au collége de France, M. le docteur Picard, qui l'a analysé sur place à Concarneau. Le sang de la poule est du sang mixte qui a été obtenu en coupant la tête à l'animal.

	Gr.
Homme	0,90 p. 1000
Bœuf	1,27
Veau	0,99
Cheval	0,91
Mouton	0,50
Marsouin (s. du cœur)	1,20
Squale	0,51
Poule	1,44

Nous constatons que ces chiffres ne sont pas les mêmes pour tous les animaux pris au hasard et dans des conditions indéterminées; mais nous verrons qu'ils diffèrent encore, selon les circonstances, pour un même animal. C'est qu'en effet, ainsi que nous l'avons déjà dit, et comme nous ne saurions trop le répéter, le sang, en sa qualité de liquide organique, est d'une composition relativement très-variable; les échanges qui se font entre lui et les divers tissus modifiant sans cesse la proportion de ses éléments. Mais malgré cela, le sucre est toujours retrouvé dans le sang; il en est un élément constant : la proportion seulement est variable, suivant des circonstances que l'expérience peut préciser.

Voici, à ce propos, quelques exemples de la proportion de sucre contenue dans d'autres liquides sucrés de l'économie.

Liquide céphalo-rachidien. — Sur un gros chien bien portant et bien nourri, on met à nu l'espace entre l'occipital et l'atlas; on opère la ponction de la membrane occipito-atloïdienne au moyen de la canule piquante d'une seringue, on aspire 15 grammes de liquide céphalo-rachidien dont les dernières parties sont légèrement teintes de sang. Le liquide mélangé à un poids égal de sulfate de soude représente un volume de 30 centimètres cubes.

On dose le sucre d'après le procédé précédemment décrit. On obtient comme résultat la proportion absolue du sucre 0,82.

Chyle. — Recherche du sucre dans le chyle et dans

le sang (28 mai 1874). — Chien vigoureux et en pleine digestion ; on l'étend sur la gouttière à expérience, pour procéder à la recherche du canal thoracique à son abouchement dans la veine sous-clavière. Après une recherche assez longue et pénible, on parvient à l'isoler du tissu dense et serré qui entoure les vaisseaux, et l'on découvre un canal plein de liquide blanc ; on y introduit une canule à fistule salivaire ; un petit tube de caoutchouc prolonge cette canule et donne écoulement au chyle. Le chyle s'écoule lentement, assez fortement teinté en rose. A l'orifice du tube de caoutchouc, il se forme constamment un petit caillot, comme si le contact de l'air déterminait la coagulation ; le *coagulum* contient des globules sanguins ; il est rouge et cette couleur s'accentue davantage par le contact du sulfate de soude.

On recueille le chyle, et le dosage y fait découvrir une proportion de sucre de 1,70 pour 1000.

On fait à l'animal une prise de sang artériel, dans lequel le sucre = 1,73 pour 1000.

Ainsi, dans ce cas nous avons trouvé à peu près les mêmes proportions de sucre dans le sang artériel et dans le chyle.

Deux heures après une prise de sang veineux est faite : on y constate sucre = 1,90 pour 1000. Notons, pour le moment, que cette proportion, relativement considérable, n'a été constatée que deux heures après le début de l'expérience ; nous verrons plus tard, à propos de cas semblables, l'explication de ce phénomène d'augmentation du sucre. Du chyle recueilli à ce même

moment nous donne le chiffre 1,60 pour sa teneur en sucre.

Le lendemain, ce même chien est malade et fébricitant, à la suite des opérations subies la veille : il n'a ni mangé, ni bu depuis lors. On trouve dans son sang veineux, comme proportion de sucre = 1,70.

A l'aide des études que nous venons de faire nous nous trouvons en état de nous poser la question suivante et de la résoudre.

Comment peut-il se faire que tous les expérimentateurs n'aient pas reconnu la présence constante du sucre dans le sang? Cela tient à des circonstances que nous révélera la critique de leurs expériences. Nous possédons aujourd'hui toutes les données nécessaires pour entreprendre cette étude critique.

Parmi les causes qui ont pu tout d'abord s'opposer à ce que certains physiologistes ou chimistes aient reconnu la présence constante du sucre dans le sang, il faut placer en première ligne le temps qu'ils ont laissé s'écouler entre l'extraction et l'analyse du sang ; ils ne se sont pas souvenus que le sang est un liquide organique essentiellement mobile et altérable. Nous savons, au contraire, que le sucre se détruit d'une manière incessante dans le sang, surtout si la température est voisine de celle du corps, de 35 à 40 ; le tableau suivant donnera du reste une idée de la rapidité de cette destruction : du sang de chien est abandonné à lui-même, dans le laboratoire, à une température de 15 degrés environ ; dosé tout de suite après sa sortie du vaisseau, il renfermait, pour 1000 :

Sucre au moment de l'extraction du sang......	1,07 p. 1000
Après 10 minutes..........................	1,01
Après 30 minutes..........................	0,88
Après 5 heures............................	0,44
Après 24 heures...........................	0,00

Ainsi, il faut au moins vingt-quatre heures, avec une température assez basse, pour faire disparaître toute trace de sucre dans un sang qui en contient les proportions normales. Dans l'exemple que nous venons de citer, un expérimentateur qui aurait remis au lendemain le dosage du sucre, n'en aurait plus reconnu la présence tandis que celui qui aurait dosé à l'instant même y avait trouvé 1gr,07 pour 1000.

Il est donc de la plus haute importance de procéder immédiatement à la recherche et au dosage du sucre dans le sang.

Cette nécessité n'est pas sans causer parfois un certain embarras; il est telles circonstances de lieu et de temps qui rendent cette rapidité dans les opérations presque impossible, surtout lorsqu'on veut étendre les recherches à la clinique, et étudier les modifications de la teneur du sang en sucre selon les états morbides. Mais ici nous ne sommes pas désarmés; nous connaissons heureusement un certain nombre de substances qui, mêlées au sang, y entravent ou du moins y retardent la destruction du sucre.

Nous citerons l'*acide phénique* et le *sulfate de soude*, qui peuvent retarder la destruction du sucre ; mais un agent qui rend cette destruction encore moins rapide, et qui doit en général être préféré aux précédents, au point de vue de la conservation du sucre, c'est l'*acide*

acétique. Dans un sang dont la réaction alcaline normale a été rendue nettement acide par l'addition de quelques gouttes d'acide acétique cristallisable, on retrouve le sucre encore au bout de huit à dix jours et parfois plus; c'est pourquoi nous avons recommandé, pour procéder à la recherche du sucre dans le sang, d'avoir soin d'acidifier au sortir du vaisseau ce liquide avec l'acide acétique ou même de l'acide chlorhydrique.

Voici le résultat d'une série de dosages faits sur un sang acidifié et conservé dans le laboratoire. Immédiatement après sa sortie du vaisseau le sang est acidifié, et l'on constate alors qu'il renferme, pour 1000 :

7 mai, au moment de l'extraction du sang.....	1,27 p. 1000
Le lendemain 8 mai........................	1,20
Le 19 mai.................................	0,20
Le 20 mai.................................	0,00

Ainsi, dans ce cas, le sucre n'a disparu qu'au bout de treize jours; mais le lendemain on aurait pu faire l'analyse dans des conditions encore très-près de l'état normal.

En résumé, toutes nos expériences entreprises avec ces précautions indispensables nous ont permis d'arriver à cette conclusion que *le sang renferme toujours du sucre*. De sorte que les cas d'absence du sucre dans le sang sont dus à des expériences entachées d'erreur.

Mais les proportions de ce sucre varient, avons-nous dit, selon les circonstances. Quelles sont donc les conditions qui influent et celles qui demeurent étrangères à la diminution ou à l'augmentation du sucre dans le sang?

Nous aurons dans le cours de ces leçons à étudier à fond ces diverses conditions, mais je veux dès aujourd'hui vous en présenter quelques exemples, au point de vue de l'étude critique sur laquelle nous insistons pour le moment.

Et d'abord l'*alimentation* joue-t-elle sous ce rapport un rôle aussi important que celui qu'on a voulu lui accorder? On a cru pendant longtemps, ainsi que nous l'avons dit, que l'alimentation sucrée ou féculente était une condition indispensable du sucre dans le sang; cela est absolument erroné, et nous pouvons dire que non-seulement le sucre contenu dans le sang est indépendant de l'alimentation, mais encore que cette indépendance est telle, que l'on peut faire, chez un animal à jeun, augmenter la proportion de sucre par certaines opérations, par exemple par une saignée qui, loin d'introduire de nouveaux matériaux dans l'organisme, tend au contraire à l'appauvrir de plus en plus.

Les faits sur lesquels il importe de nous arrêter pour le moment sont la saignée, l'inanition et l'état pathologique.

1° La *saignée* augmente la proportion du sucre dans le sang; lorsqu'on voudra donc déterminer la quantité normale du sucre dans le sang, si l'on pratique une saignée un peu considérable, il sera important d'opérer le dosage sur les premières portions de sang extrait, si l'on ne veut s'exposer à trouver un chiffre trop fort.

2° L'*inanition* ne fait pas immédiatement diminuer le sucre contenu dans le sang; il semble même augmenter un peu de quantité, parce que la fonction

glycogénique du foie se trouve excitée par l'abstinence. Mais si l'on continue l'inanition jusqu'à ce que mort s'ensuive, on voit les proportions de sucre, après s'être maintenues et s'être même un peu accrues, diminuer et s'éteindre. Dans ces cas même, au moment de la mort, on constate, dans le sang pris au sortir du vaisseau, qu'il existe encore de faibles quantités de matière sucrée, mais qui disparaissent rapidement après la mort.

3° *État pathologique.* — Dans certains états pathologiques (fièvre, etc.), le sucre peut momentanément augmenter dans le sang, au point d'apparaître dans les urines. Dès que le sang contient de 3 à 3,5 de sucre pour 1000, celui-ci commence à transsuder au niveau du filtre rénal et se constate dans le liquide urinaire. Tel est le diabète en principe. Mais si l'état pathologique se prolonge, la fonction hépatique, après avoir été surexcitée et le sucre augmenté ou s'être maintenu dans le sang, diminue et s'éteint; mais le sucre ne disparaît jamais d'une manière absolue avant la mort. Nous n'avons jamais, en un mot, constaté un seul état pathologique, chez l'homme ou chez les animaux, qui fasse disparaître complétement le sucre du sang. Nous aurons l'occasion de revenir ailleurs sur ces faits, qui sont tous de la plus haute importance pour la médecine expérimentale. Nous nous bornerons à donner quelques expériences propres à montrer l'influence des conditions que nous venons d'indiquer :

1re *expérience :* 20 avril 1874. — Sur un chien de taille moyenne, nourri à la viande depuis plusieurs

jours, on fait une prise de sang artériel. On y trouve 1,20 de sucre pour 1000. — Une partie du sang est abandonnée dans un vase ; une demi-heure après on dose le sucre de ce sang et l'on trouve 1,10 pour 1000. Quarante minutes après, on trouve 0,97. Nous constatons ici encore la disparition du sucre après la sortie du vaisseau.

Ce chien est laissé sans nourriture, afin d'observer l'influence qu'exerce l'inanition sur la présence du sucre dans le sang.

Le lendemain, 21 avril, on prend du sang dans la même artère que la veille et en quantité suffisante pour en recueillir 25 grammes, dans trois capsules différentes, et faire trois analyses à des intervalles de temps de plus en plus éloignés.

La première analyse, faite immédiatement après la saignée, nous donne 1^{gr},60 pour 1000.

La seconde, faite une demi-heure après la saignée, c'est-à-dire sur du sang abandonné à lui-même pendant ce temps, nous donne 1^{gr},4 pour 1000.

La troisième capsule, contenant 25 grammes de sang, est conservée jusqu'au lendemain : en faisant alors l'analyse, on n'y constate plus trace de sucre. Encore ici constatation du même phénomène déjà indiqué de disparition du sucre.

Le 20 avril, l'analyse du sang nous avait donné 1,20 pour 1000 ; le 21 avril, 1,60 ; le 22 avril, une nouvelle saignée nous donne 1,80 de sucre pour 1000 de sang ; le 23, 1,70 ; le 24, 1,80 ; le 25, 1,80.

Le chien meurt la nuit suivante. Il avait été tenu tout

ce temps à une diète rigoureuse, et on lui avait soustrait chaque jour de 100 à 200 grammes de sang.

2e *expérience.* — Sur un chien n'ayant encore subi aucune expérience on fait une prise de sang, et l'on y trouve 1,4 de sucre pour 1000.

Dans le courant de la journée ce chien subit, pour diverses expériences, des hémorrhagies assez considérables : recherchant alors le sucre dans le sang, nous en trouvons 2 grammes pour 1000. Nous voyons encore ici l'influence de l'hémorrhagie que nous avons constatée dans maintes autres circonstances.

Outre les conditions que nous avons précédemment indiquées, et qui nous expliquent les divergences parmi les expérimentateurs, il faut encore signaler les différences des procédés pour la recherche du sucre dans le sang.

Schmidt (de Dorpat), par exemple, donne comme quantité de sucre dans le sang, pour 1000 :

Chez le bœuf.............	0,0069
Chez le chien.............	0,0074
Chez le chat.............	0,0021

Or nous connaissons la manière de procéder de Schmidt; nous savons qu'il employait l'alcool et qu'il dosait le sucre par l'acide carbonique auquel donnait lieu la fermentation. Cette méthode renferme plusieurs causes d'erreur qui devaient fatalement lui donner des nombres trop faibles.

1° D'abord Schmidt ne s'explique pas sur la question de savoir s'il examinait toujours le sang immédiatement à sa sortie du vaisseau.

2° Puis les traitements alcooliques qu'il faisait subir au sang exigeaient plusieurs évaporations successives qui amenaient presque inévitablement la destruction d'une certaine quantité de sucre, surtout si l'on n'a pas eu soin d'acidifier le liquide avec quelques gouttes d'acide acétique.

3° Enfin, l'emploi de la fermentation comme procédé de dosage renferme une cause d'erreurs considérables sur laquelle nous nous sommes expliqués déjà plus haut.

Ainsi on voit que les procédés dont usait Schmidt ont dû lui donner des chiffres inférieurs aux nôtres.

Quant à la différence entre nos nombres et ceux de Lehmann, elle tient à une autre cause qu'il est facile d'expliquer : notre point de comparaison n'est pas le même. Il rapporte, ainsi que nous l'avons dit, ces nombres à 100 du résidu sec du sang et non au sang frais.

En résumé, nous insistons sur la nécessité pour les physiologistes de se fixer à un même procédé pour les analyses du sucre dans le sang, afin d'arriver à des résultats comparables et exempts de cause d'erreurs. Le procédé ou la méthode que nous avons indiquée par le sulfate de soude nous paraît la plus pratique et la plus irréprochable ; c'est pourquoi nous la soumettons à l'usage et à l'appréciation des expérimentateurs.

Mais ce n'est pas encore tout que de déterminer dans le manuel opératoire, dans le choix des réactifs, des conditions physico-chimiques identiques qui doivent amener à des résultats identiques. Il faut encore que les conditions physiologiques du sang lui-même soient iden-

tiques pour ce qui regarde le vaisseau où l'on puise ce liquide organique et l'état vital de l'animal auquel on l'emprunte.

Nous avons vu que, à l'aide de notre procédé d'analyse, nous sommes arrivés à ce résultat que le sang général, c'est-à-dire le sang obtenu par la décapitation d'un animal, renferme environ 1 à 1,5 de sucre pour 1000. Mais au point de vue du sucre, comme d'ailleurs au point de vue de tous ses autres éléments, solides, liquides ou gazeux, le sang ne se ressemble pas partout à lui-même, et il importe de distinguer le sang des différents vaisseaux. Ce sont là des études que nous aurons à vous exposer d'une manière très-explicite, mais sur lesquelles nous devons dès maintenant vous présenter quelques aperçus, toujours au point de vue de la critique expérimentale, qui forme pour le moment notre principal objet.

1° *Dans les artères.* — Le sang des artères ne présente pas de variations sensibles sur le parcours de l'arbre artériel, au point de vue du sucre.

2° Le *sang veineux*, d'une manière générale, ne renferme pas les mêmes proportions de sucre que le sang artériel ; de plus les divers sangs veineux, selon les organes d'où ils proviennent, diffèrent entre eux sous ce rapport. Nous trouvons ici les mêmes faits que nous avons dès longtemps signalés pour la teneur en gaz, la température, etc., des différents sangs veineux.

Si en effet on extrait en même temps le sang artériel et le sang veineux correspondants, par exemple de la carotide et de la jugulaire, ou de la veine et de

l'artère crurales, on trouve les différences indiquées plus bas, qui montrent toujours moins de sucre dans le sang veineux que dans l'artériel, c'est-à-dire qu'une partie de cette substance a été détruite au niveau des capillaires (1). Ainsi nous avons trouvé :

Pour le membre supérieur (*artère et veine axillaires*) :

Sang artériel.	Sang veineux.
1,20	1,09 pour 1000

Pour le membre inférieur (*artère et veine crurales*) :

1,45	0,73
1,51	1,39
1,25	0,99

Pour la tête (*carotide et jugulaire*) :

1,10	0,67
1,10	0,83
1,51	0,95

On voit que de tous les sangs veineux, celui de la tête contient la plus faible proportion de sucre; il faut cependant en excepter le sang de la veine porte, qui est tellement pauvre en sucre, que cette substance n'y est réellement pas dosable.

Nos expériences ont été faites sur des chiens (carnivores), mais il en est de même chez d'autres animaux. Nous allons rapporter des expériences de M. Chauveau (2) qui montrent que chez le cheval la différence est la même

(1) Cette destruction du sucre a lieu probablement par suite d'une fermentation lactique. J'ai montré ailleurs (*Comptes rendus de la Société de biologie*) que les muscles et les autres tissus ne deviennent acides que sur les animaux qui ont du sucre dans le sang. Nous verrons en outre, après la mort, la matière glycogène musculaire subir une fermentation lactique instantanée en quelque sorte, et sans passer par la fermentation sucrée.

(2) *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, t. LXII, p. 1008.

au point de vue du sucre entre le sang artériel et le sang veineux. Quant à la valeur absolue des chiffres, notons que Chauveau laisse coaguler le sang et dose le sucre pour 100 de sérum. Or comme le sucre se concentre dans le sérum et non dans le caillot, il en résulte que les chiffres obtenus par cet expérimentateur sont trop considérables, ou que du moins ils ne peuvent pas être comparés aux nôtres. Mais ils n'en sont pas moins significatifs pour le point qui nous occupe relativement à la différence entre le sang artériel et le sang veineux.

Pour 100 *de sérum chez le cheval* (*cheval à jeun depuis vingt-quatre heures*):

Sang artériel.	Sang veineux.
Gr.	Gr.
0,080	0,066
0,073	0,068
Cheval à jeun depuis trois jours :	
0,093	0,080
Cheval à jeun depuis six jours :	
0,090	0,069

Le tableau que nous venons d'emprunter à Chauveau montre de plus que l'abstinence, loin d'amener la diminution du sucre dans le sang, en produit plutôt l'augmentation.

En comparant le sang de l'aorte et celui de la veine cave (au-dessous du foie), nous avons trouvé de même une plus forte proportion de sucre dans l'artère (pour 1000 de sang total) :

Aorte.	Veine cave inférieure.
1,53	1,38

Si nous vous présentons dès ce moment ces résultats

expérimentaux, sur lesquels nous aurons à revenir du reste, c'est à fin de vous faire remarquer une condition importante, à savoir que dans ces dosages comparatifs entre le sang artériel et le veineux, il faut toujours, ainsi que nous l'avons déjà indiqué, agir sur la première prise de sang opérée d'une manière simultanée, car le temps qui s'écoulerait entre deux saignées successives pourrait modifier les résultats, ainsi que le font les hémorrhagies elles-mêmes.

Nous allons vous montrer ce résultat sur le chien que vous voyez étendu dans cette gouttière à expérience.

Nous plaçons une canule dans l'artère carotide gauche, et une autre canule un peu plus forte dans la veine jugulaire droite. Nous extrayons ainsi simultanément :

Sang veineux......	36 grammes
Sang artériel......	37 —

On ajoute dans chaque capsule un poids de sulfate de soude égal à celui du sang contenu, on fait cuire le tout, etc., en suivant la marche que nous avons indiquée. On procède au dosage du sang artériel et à celui du sang veineux, et nous obtenons après les calculs et les corrections nécessaires :

Pour le sang artériel....	1,48 pour 1000
Pour le sang veineux...	1,25 —

Quelques instants après, nous recommençons le même dosage, dans les mêmes conditions. Nous recueillons simultanément 32 grammes de sang veineux et 52 grammes de sang artériel : ici, l'influence d'une opération, d'une forte saignée antérieure, a modifié la

teneur du sang en sucre, et effacé la différence précédemment si évidente entre les deux sangs en en augmentant la proportion, car nous trouvons :

Pour le sang veineux.........	1,56
Et pour le sang artériel.......	1,56

D'après cela, on voit combien sont délicates toutes ces expériences; ce qui ne leur enlève rien cependant de leur précision quand on a pu se rendre compte des conditions qui les font varier.

HUITIÈME LEÇON

Sommaire : Le sucre est un élément physiologique et non morbide du sang. — Analyse du sang de l'homme. — De la saignée et de sa fréquence dans la première moitié de ce siècle. — Analyse de sang fourni par un sujet normal. — Recherche du sucre dans le sang des différents vaisseaux. — Nouvelles expériences. — Sang des artères et des veines. — Excès de sucre dans le sang artériel. — Indication d'un foyer glycogénique.

Messieurs,

Nous avons constaté l'existence du sucre dans le sang, non-seulement chez les diabétiques, mais chez l'homme et les animaux dans toutes les conditions de la vie. Le point de départ de nos recherches ultérieures est donc cette proposition : le sucre est un élément physiologique et non un élément morbide du sang.

L'expérience sur les animaux n'est pas contestable, elle n'est pas douteuse. Vous en avez été témoins dans la séance dernière, et vous en avez vérifié la netteté parfaite. Chez l'homme il en est de même.

Vous avez vu que si la présence constante du sucre dans le sang a été si longtemps méconnue, c'est qu'on n'y avait pas cherché le sucre, ou qu'on l'avait mal cherché, dans de mauvaises conditions, ou avec des idées préconçues.

Nous avons montré en effet que le sucre est un élé-

ment très-destructible, très-instable, au milieu des liquides organiques qui le renferment. Après quelque temps, il se détruit au contact du sang; il se transforme et se dédouble par fermentation soit alcoolique, lactique, soit par des dédoublements d'autre nature, en produits plus simples. De là la nécessité d'éviter un long séjour de la matière sucrée dans les liquides organiques et de rechercher le sucre immédiatement, sans attendre.

Dans les analyses anciennes, cette précaution n'était pas suivie, cette prescription n'était pas observée. Rappelez-vous en effet comment on opérait généralement autrefois. A cette époque, dans les hôpitaux, on saignait beaucoup; dans les maladies inflammatoires, on saignait coup sur coup. On obéissait en cela à une idée préconçue et systématique : c'était le temps du système de Broussais.

Aujourd'hui les idées systématiques ont perdu du terrain. Il est probable que le système de Broussais sera le dernier système médical. La médecine se débarrasse de ces vaines hypothèses qui l'ont si longtemps dominée. Elle est en bonne voie. Déjà on peut prévoir que la physiologie la guidera désormais dans les régions scientifiques où elle aspire.

Quand j'ai commencé mes études médicales, on saignait beaucoup. Le sang était recueilli dans des palettes, et l'on en conservait de grandes quantités dans les salles d'hôpitaux. L'examen du sang présentait alors autant de facilités qu'il offre de difficultés aujourd'hui, où la saignée est devenue très-rare. Les recherches d'hématologie pouvaient prendre un grand développe-

ment; c'est à cette époque que MM. Andral et Gavarret purent exécuter leurs importants travaux.

D'ordinaire, on abandonnait à lui-même le liquide sanguin tiré de la veine. On observait la coagulation de la fibrine et la formation de cette couche dite inflammatoire ou couenne qui se formerait plus spécialement à la surface dans les affections phlegmasiques. Le délai nécessaire à la constatation de ces phénomènes aurait suffi au delà dans la plupart des cas à amener la disparition du sucre, lors même qu'aucune autre raison ne serait intervenue.

Il y a vingt ans, quand j'ai fait mes premières expériences dans les hôpitaux, j'ai souvent en vain cherché la présence du sucre dans le sang des saignées au bout de vingt-quatre heures, tandis qu'au moment où il coule de la veine j'en constate aujourd'hui toujours la présence, non-seulement chez l'homme sain, mais aussi chez les malades.

Ainsi, une condition essentielle pour la réussite des expériences dont nous parlons, c'est d'opérer extemporanément ou bien de recourir à quelque artifice qui empêche la destruction de la matière sucrée.

J'ai fait plusieurs essais dans le but d'entraver et de ralentir les fermentations destructives du sucre. Parmi les substances qui m'ont donné de bons résultats, je vous ai déjà dit que l'acide acétique m'a paru être le plus convenable (1) ; non qu'il empêche absolument la destruction de la matière sucrée, mais il la modère et la ralentit suffisamment pour les besoins de l'expéri-

(1) Voy. Leçon VII, p. 208.

mentateur. Quelques autres substances minérales pourraient remplacer l'acide acétique. Le borate de soude serait probablement dans ce cas.

Quand on connaît bien les conditions des expériences, on peut les répéter à coup sûr : elles réussissent toujours. Je n'éprouve donc aucun embarras à vous prédire d'avance le résultat de celles que nous allons répéter devant vous. Je suis aussi certain du résultat que s'il s'agissait d'une expérience de physique ou de chimie, parce que le déterminisme, je ne cesse de le répéter, est aussi absolu dans les phénomènes des êtres vivants que dans les phénomènes des corps bruts.

Voici trois lots de sang provenant d'un même chien. L'un vient d'être extrait. Vous allez voir qu'il renferme du sucre : nous le mêlerons à son poids de sulfate de soude, nous filtrerons, et la liqueur cupro-potassique chauffée avec le liquide filtré donnera la réaction caractéristique. Voici un deuxième lot qui a été extrait dans la journée d'hier et abandonné à la température chaude du laboratoire : la matière sucrée a dû se détruire, et vous constaterez dans ce sang traité de la même manière que le premier par le sulfate de soude que le réactif cupro-potassique est exempt de réduction et conserve sa coloration bleue. Voici une troisième partie de sang, extraite également dans la journée d'hier, mais à laquelle nous avons ajouté quelques gouttes d'acide acétique. Le sucre n'est pas sensiblement détruit; le liquide cupro-potassique se décolorera à son contact et l'oxydule de cuivre se précipitera sous la forme d'une poudre rougeâtre.

Quand on voudra rechercher le sucre dans le sang de l'homme sain ou malade, ce n'est pas le lendemain qu'il faudra opérer, mais immédiatement. Si parfois on en trouve encore le lendemain, c'est qu'il y en avait une assez grande proportion pour que tout n'ait pas été détruit; mais si l'on n'en trouve pas, on n'est pas fondé à dire qu'il n'y en avait pas, parce qu'il a pu disparaître en totalité. Chez les animaux à l'état physiologique, le même fait peut se présenter; quand il y a beaucoup de sucre dans le sang et qu'on le conserve à une température basse, on en constate encore la présence le lendemain, tandis que s'il n'y en a que des quantités moindres, on n'en découvre plus, quoiqu'il y en eût réellement au moment de l'extraction.

Après vous avoir montré expérimentalement que le sucre existe constamment dans le sang des animaux, je voulais vous prouver qu'il se rencontre également dans le sang de l'homme. J'ai fait demander du sang à l'hôpital de la Charité; on n'a pu m'en procurer, on n'avait pas fait de saignée ce jour-là. Cet incident ne se serait certainement pas présenté il y a vingt ou vingt-cinq ans dans les hôpitaux. Le sang y coulait à flots, et maintenant on n'en peut pas trouver une seule palette dans un grand hôpital de Paris! Que dire quand on voit la médecine sujette à de pareilles fluctuations; et comme les exemples de ce genre sont bien faits pour rabattre les prétentions scientifiques des médecins! Il y a vingt ans, un médecin qui n'eût pas saigné, et saigné parfois à outrance dans la pneumonie, eût été considéré comme un ignorant ou comme un

novateur dangereux. Aujourd'hui tout est changé, on ne saigne plus.

Il me revient à ce propos un souvenir que je demande la permission de vous raconter; il vous montrera que l'initiative de cette révolution heureuse dans le traitement de la pneumonie est due à un médecin physiologiste français, à Magendie. En 1841, lorsque j'étais interne à l'Hôtel-Dieu, dans le service de Magendie, celui-ci s'opposait déjà depuis longtemps à ce qu'on saignât les pneumoniques, prétendant que la saignée, loin d'avoir une influence heureuse sur l'issue de la maladie, ne faisait au contraire qu'en rendre la convalescence plus difficile. Cette idée, en désaccord avec ce qui se pratiquait dans tous les autres services médicaux, paraissait tellement hardie et même si téméraire, que bien souvent, à l'insu de Magendie, les internes de garde ou l'interne du service se croyaient en conscience obligés d'enfreindre la prescription du maître et de saigner d'office les malades pneumoniques qui entraient avec une dyspnée intense.

A cette époque, Grisolle présenta au concours de l'Académie des sciences son *Traité pratique de la pneumonie,* dans lequel il établissait, à l'aide de la statistique et des observations, que la saignée est le meilleur traitement de la pneumonie. Magendie, qui était juge du concours, protesta : « Je ne saigne pas, dit-il, les malades atteints de pneumonie à l'Hôtel-Dieu, ils n'en guérissent pas moins; au contraire, ils sont plus vite rétablis. » Breschet, son collègue, qui faisait également partie de la commission académique, ne put s'empêcher

de sourire : « Vous ne saignez pas vos malades ; cela est vrai, dit-il à Magendie ; mais vos internes les saignent derrière votre dos. »

Le lendemain matin, Magendie se plaignit vivement à moi de cette transgression qui avait pu être faite à ses ordres ; et je dois déclarer que depuis cette époque aucun malade ne fut plus saigné. Les guérisons n'en furent pas moins constatées. Je me souviens en particulier d'un malade atteint de pneumonie double, en proie à une dyspnée des plus violentes, qui guérit sans saignée et fut même très-vite rétabli.

Bien plus tard, ces mêmes essais furent repris en Allemagne, ainsi que dans d'autres pays, et maintenant il est reconnu universellement que, si la saignée soulage momentanément la dyspnée, elle ne guérit pas la pneumonie. L'ancien traitement de la pneumonie est tellement renversé que non-seulement la saignée est proscrite, mais qu'on administre avec avantage, dit-on, aux malades des doses d'alcool, qu'on eût supposées autrefois devoir produire dans la même maladie les effets les plus funestes.

Après cette digression, revenons à la constatation du sucre dans le sang de l'homme. Un de mes auditeurs assidus, médecin, m'ayant entendu parler de la difficulté de se procurer du sang d'homme dans les hôpitaux, et de la nécessité d'examiner le sang pour y constater le sucre au moment même où il sort de la veine, a bien voulu s'offrir pour vous donner cette démonstration. Ce matin, dans le laboratoire, une saignée de 300 grammes lui a été pratiquée à la veine basilique du

bras. Voici le sang dans ce flacon ; nous en avons traité une partie immédiatement par le sulfate de soude, et vous voyez qu'en ajoutant le réactif cupro-potassique à la décoction limpide que nous avons obtenue, il se forme un précipité abondant d'oxydule de cuivre. Nous traitons de nouveau devant vous une autre portion du même sang, et nous y trouvons encore du sucre ; mais demain tout le sucre sera sans doute détruit, et nous ne pourrons plus en constater la présence, à moins d'y avoir ajouté un peu d'acide phénique ou d'acide acétique pour ralentir cette destruction.

Nous venons d'avoir affaire à du sang d'homme bien portant, et nous le trouvons sucré; en serait-il de même dans des conditinos anormales, pathologiques?

Les proportions de sucre varient dans l'état de santé et de maladie; cependant les choses ne se passent pas de même dans toutes les maladies, et la diversité même qui se manifeste peut fournir des renseignements précieux sur la nature des états morbides.

Il est clair que, dans les maladies où la proportion de sucre change peu, les troubles de la nutrition générale ne peuvent être de la même nature que dans celles où il finit par disparaître.

L'inflammation accélère considérablement la destruction du sucre. Au contraire, et c'est là un fait remarquable, il a semblé que dans les maladies infectieuses, septicémiques, la substance glycogène subit une altération bien moindre.

Ainsi, la perturbation de la nutrition semblerait être différente dans les maladies inflammatoires et dans les

maladies infectieuses d'une autre nature. Nous avons produit des septicémies ou des infections purulentes sur des chiens, et nous avons toujours trouvé le sucre normal. Au contraire, en donnant à l'animal une fièvre traumatique par une opération quelconque, par l'ouverture du canal vertébral, par exemple, nous faisons diminuer et évanouir le sucre bien plus rapidement.

Toutes les maladies n'affectent donc point de la même manière les phénomènes glycogénésiques.

Les considérations de cette nature pourront peut-être devenir très-utiles ultérieurement pour la détermination du mode d'action intime des agents morbides. Mais actuellement ces observations ne sont encore qu'à leur début. Toutefois nous devons distinguer ici deux ordres de phénomènes, l'un vital, l'autre purement chimique; l'arrêt de la formation du glycogène et la continuation de la transformation du glycogène antérieurement formé en sucre.

En résumé, la glycémie est un phénomène constant chez l'homme et chez les animaux. Le sucre ne disparaît du sang qu'au moment où la nutrition s'arrête complétement, et lorsque la nutrition s'arrête ainsi, la mort survient nécessairement. Dans les maladies qui font diminuer et disparaître le sucre dans le sang, on en trouve cependant toujours des traces appréciables qui persistent jusqu'à la mort. Nous avons examiné le sang d'un grand nombre de chiens dans des agonies diverses, et toujours nous avons trouvé du sucre dans leur sang; mais, après la mort, ces traces de sucre disparaissaient très-vite. Si, au lieu de faire l'examen du liquide san-

guin immédiatement, on eût attendu une heure ou parfois même quelques minutes après la mort, on n'aurait certainement plus rien trouvé; cela nous montre, pour le relever en passant, combien sont fautives et incomplètes les connaissances que l'on peut acquérir par les autopsies faites chez l'homme vingt-quatre heures après la mort.

Nous vous avons déjà fait entrevoir, dans les leçons précédentes, que le sucre dont l'existence est permanente dans le sang y subit une destruction continuelle ; cela implique qu'il se renouvelle incessamment et qu'il y a par conséquent une source de sucre dans l'organisme. C'est vers cette source sucrée qu'il nous faut remonter maintenant.

Or, pour remonter à l'origine du sucre dans l'organisme, il ne nous suffira plus de constater sa présence dans le sang, il nous faudra encore apprécier la quantité relative qu'en renferment les différentes espèces de sang, afin de déterminer de cette façon les points de l'organisme dans lesquels le sucre se détruit et les points dans lesquels il se régénère.

Nous vous avons montré, dans une leçon précédente, les moyens à l'aide desquels nous dosions le sucre dans le sang, et indiqué les résultats relatifs aux diverses espèces de sang.

Voici de nouveaux résultats d'expériences que nous avons faites depuis la dernière séance.

A. Sur un chien de taille moyenne, amené la veille de la fourrière et nourri le matin avec de la viande de bœuf cuite, on met à nu la veine crurale droite ; on y

fait pénétrer un tube d'argent muni d'un petit mandrin qu'on retire ensuite; on laisse couler 25 grammes de sang.

On ouvre immédiatement l'artère du même côté, on introduit un tube dans son bout central et on laisse écouler 25 grammes de sang.

On traite par le sulfate de soude et l'on dose les deux sangs par la méthode précédemment indiquée et l'on trouve :

Pour 1000 grammes de sang veineux, 0^{gr},73 de sucre (glycose);

Pour 1000 grammes de sang artériel, 1^{gr},45.

On fait ensuite mourir l'animal d'hémorrhagie et l'on dose de nouveau le sucre dans 25 grammes des dernières portions du sang artériel. La quantité de sucre dans les dernières portions du sang est sensiblement la même que celle qu'on a trouvée dans les premières parties. Nous avons remarqué qu'il en est autrement quand, au lieu d'être rapide, l'hémorrhagie est très-lente et dure plusieurs heures, pendant lesquelles l'animal devient languissant; alors le sucre augmente ordinairement dans les dernières portions extraites. Nous reviendrons ultérieurement sur l'influence des hémorrhagies sur la quantité du sucre contenu dans le sang.

B. Sur une chienne de forte taille nourrie de viande les jours précédents, on recueille :

1° Du sang (25 grammes) de la veine crurale droite ;

2° Du sang (25 grammes) de l'artère du même côté.

On obtient pour 1000 grammes de sang :

1° Dans le sang veineux, 0gr,99 de sucre ;
2° Dans le sang artériel, 1gr,25 de sucre.
Deux ou trois heures après, on reprend du sang :

1° Dans la même artère crurale droite,
2° Dans la veine jugulaire,
3° Dans le cœur droit,
4° Dans la veine cave inférieure,
} (25 grammes

On traite par le sulfate de soude et l'on dose les trois liqueurs ; on obtient les résultats suivants :

	gr.
1° Sang de l'artère crurale............	1,06
2° Sang de la veine jugulaire...........	0,67
3° Sang du cœur droit.................	1,56
4° Sang de la veine cave inférieure un peu au-dessous du diaphragme.........	1,28

Ainsi, le sang veineux de la veine cave inférieure vers la région diaphragmatique et celui du cœur droit sont bien plus riches en sucre que le sang de la veine jugulaire. C'est encore là un fait sur l'interprétation duquel nous reviendrons plus tard, nous constatons seulement les faits pour le moment.

Deux jours après, on reprend la même chienne, nourrie les jours précédents de viande, mais ayant fait le matin un repas de pommes de terre; on introduit une sonde par la même veine jugulaire ouverte deux jours plus tôt et on la pousse jusque dans la veine cave inférieure en dépassant le diaphragme; on aspire 25 grammes de sang. On retire ensuite la sonde jusque dans la veine cave supérieure; puis on reprend du sang dans l'artère crurale droite. On dose tous les sangs et l'on obtient les résultats qui suivent :

	gr.
1° Sang de la veine cave inférieure......	1,38
2° Sang de la veine cave supérieure......	1,17
3° Sang de l'artère crurale droite........	1.53

Nous trouvons ici le sang de la veine cave supérieure et celui de la veine cave inférieure moins riches en sucre, que l'artère crurale. Toutefois la veine crurale précédemment fermée, ayant été déliée, a fourni du sang qui était plus sucré que la première fois; il renermait 1,30 de glycose. La différence très-nette qui existe entre les richesses respectives des sangs veineux et artériel tend à s'effacer quand on trouble la circulation par des expériences trop répétées et des pertes de sang trop considérables. D'où nous tirerons dès à présent ce précepte très-important, de ne faire que de petites saignées, et sur deux vaisseaux seulement quand on veut obtenir des résultats aussi comparables que possible. Nous dirons en outre qu'il faut autant que possible faire simultanément l'extraction du sang des vaisseaux.

C. Sur un chien jeune, de forte taille, en digestion de viande, on met à nu la veine jugulaire gauche et l'on recueille par le bout périphérique 25 grammes de sang; on fait pénétrer la sonde par le bout central de la même veine jusqu'à l'entrée de la veine cave supérieure, et l'on retire encore 25 grammes de sang. On introduit ensuite une sonde jusque dans le cœur droit et les contractions cardiaques expulsent du sang noir dont on recueille 25 grammes. Tous ces sangs sont traités par le sulfate de soude et dosés. Voici les résultats pour 1000 grammes.

	gr.	
Veine jugulaire droite..........	0,91	de sucre.
Veine cave supérieure..........	0,90	—
Carotide droite................	1,10	—
Cœur droit....................	1,25	—

Ici encore nous trouvons le cœur droit plus riche en sucre que la veine jugulaire et la veine cave supérieure. Il y a sensiblement égalité, comme on le voit, pour le sang artériel et le sang du cœur droit.

D. Un chien de forte taille est nourri le matin de viande de bœuf cuite à laquelle on a ajouté 15 grammes de sucre candi.

Trois heures après son repas, on découvre l'artère crurale droite et l'on prend 25 grammes de sang. On traite immédiatement par le sulfate de soude et l'on dose. On obtient $1^{gr},51$ de sucre pour 1000. On découvre ensuite la veine jugulaire et l'on trouve $0^{gr},95$ de sucre pour 1000.

Là encore nous trouvons excès de sucre dans le sang artériel.

E. — Sur un chien à jeun, on recueille 25 grammes de sang de l'artère carotide, et à l'aide d'une sonde poussée jusque dans le ventricule droit, on extrait 25 grammes de sang. On obtient comme résultats comparatifs de dosages ramenés à 1000 grammes de sang : $1^{gr},17$ pour le sang artériel et $1^{gr},81$ pour le sang du ventricule droit. Ici le sang du ventricule droit est bien plus riche en sucre que le sang artériel.

Le tableau suivant contient l'ensemble des résultats des expériences précédentes.

Pour 1000 *grammes de sang.*

	ARTÈRE crurale.	VEINE crurale.	ARTÈRE carotide.	VEINE jugulaire.	VENTRICULE droit.	VEINE CAVE inférieure.
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
A. Chien en digestion de viande. . .	1,45 1,32	0,73				
B. Chien en digestion de viande. . .	1,25	0,99		0,67	1,56	1,28
» » de pommes de terre.	1,53			1,17 (embouchure au cœur.)		1,38
C. Chien en digestion de viande. .	»		1,10	0,91	1,25	
D. Chien, digestion de viande et de sucre candi.	1,51			0,96		
E. Chien à jeun.	1,17				1,81	

Nous n'avons eu qu'une seule occasion d'expérimenter sur l'homme. Le sang fut tiré de la veine du bras chez un sujet en bonne santé et dosé immédiatement; nous avons trouvé 1^{gr},17 pour 1000 grammes de sang.

MM. Chauveau et Delore ont fait sur le cheval, à l'aide du procédé de la fermentation, des dosages du sucre dans le sang artériel et veineux qui concordent entièrement avec les nôtres. Ils ont en effet toujours trouvé le sang veineux périphérique moins riche en sucre que le sang artériel. Voyez *Compte rendu de l'Acad. des Sc.*, t. XLII, p. 1008.

Nous n'insisterons pas sur les différences que le tableau précédent indique relativement à l'alimentation. On voit que l'alimentation féculente accroît d'une manière peu sensible la proportion de glycose du sang.

L'observation générale la plus importante se rapporte à la proportion du sucre dans le sang artériel et veineux.

Si nous comparons l'artère et la veine d'un membre, c'est-à-dire le sang qui pénètre dans les tissus avec le sang qui en sort, nous voyons qu'il y a toujours moins de sucre à la sortie qu'à l'entrée. Le sucre disparaît donc dans le membre.

Nous voyons, par exemple : sang artériel 1gr,45 de sucre, sang veineux 0gr,73. Dans une seconde expérience, sang artériel 1gr,25, sang veineux 0gr,99.

Nous ne parlons ici que du sang veineux des membres, et notre conclusion ne s'étend pas pour le moment au delà de ce point spécial.

On sait en effet que si le sang artériel peut être considéré comme possédant une composition sensiblement invariable, il n'en est plus de même du sang veineux. On doit considérer autant d'espèces de sang veineux que d'organes, car chacun a sa fonction spéciale et chaque tissu modifie la constitution du liquide sanguin suivant ses besoins et ses propriétés. Les études que nous avons faites l'année dernière à propos de la chaleur animale nous ont permis de développer cette vue et d'en vérifier très-souvent l'exactitude.

Ainsi, deux faits doivent être retenus dès à présent :

1° Constance du sucre dans le sang artériel. La proportion normale pouvant être fixée approximativement à 1gr,5 pour 1000.

2° Diminution du sucre dans le sang des veines périphériques.

La différence peut être quelquefois considérable. On peut même ne plus trouver que des traces de glycose dans le sang veineux. C'est ce qui semble arriver dans

certains cas pour le sang de la veine jugulaire. Quant au sang de la veine porte, nous savons déjà, d'après les expériences antérieures, qu'il contient de faibles quantités de sucre chez l'animal à jeun. Pendant la digestion ou après l'ingestion des substances féculentes, la veine porte absorbe et contient une proportion notable de matière sucrée.

Ainsi, notre analyse topographique, pour ainsi parler, nous conduit à distinguer, au point de vue du sucre, les sangs veineux les uns des autres.

Ces expériences prouvent que le sucre disparaît en général au contact des tissus, et qu'il y a des organes qui les détruisent plus activement que d'autres.

Mais cette disparition du sucre dans les organes périphériques nous démontre la nécessité d'un renouvellement continuel, d'une source physiologique de sucre, comme nous l'avons dit maintes fois.

L'année dernière, en étudiant la chaleur animale, nous avons reconnu que le sang se refroidit dans les veines de la périphérie : au contraire, que le sang se réchauffe dans les viscères, et qu'ainsi la perte est perpétuellement compensée.

Ici, il semble en être de même pour le sucre. Le sang veineux, relativement pauvre en sucre aux extrémités, s'enrichit à mesure qu'il approche du cœur droit, et là il a une richesse en sucre égale et même supérieure à celle du sang artériel. Il a donc accru sa provision de sucre dans son trajet. La source de glycose est donc comprise entre la périphérie et le cœur droit.

Ainsi, nous avançons toujours plus profondément

dans notre problème en passant d'un phénomène à l'autre. Nous sommes partis de la présence du sucre dans l'urine ; nous en avons retrouvé l'origine dans le sang ; nous limitons maintenant la source de production dans une partie de l'appareil circulatoire. Il nous faut encore un effort pour préciser d'une façon absolue ce foyer glycogénique. Nous essayerons d'y arriver dans les séances prochaines.

NEUVIÈME LEÇON

SOMMAIRE : Origine alimentaire du sucre. — Siége de la digestion des féculents. — Identité des glycoses du sang, de l'urine diabétique et du sucre de fécule. — Formation de sucre de fécule dans l'intestin grêle — Digestion de la saccharose. — Formation de sucre interverti. — Rôle du suc intestinal. — Procédés pour obtenir ce suc. — Découverte du *ferment inversif*.

MESSIEURS,

En recherchant l'origine du sucre contenu dans le sang, nous voyons immédiatement que cette origine doit être double. En effet, il est possible que l'alimentation introduise de la matière sucrée dans le sang; d'une autre part, le sucre qui persiste chez un animal soumis à une abstinence prolongée pendant huit, dix, quinze jours et plus, ne provient pas de l'alimentation et doit avoir une autre source.

Nous allons examiner successivement ces deux origines de la matière sucrée dans l'organisme, l'une extrinsèque et accidentelle, l'autre intrinsèque venant d'une source organique constante.

L'alimentation peut introduire de deux manières du sucre dans le liquide circulatoire :

Par la digestion des matières féculentes;

Par la digestion des matières sucrées proprement dites, de la glycose, de la saccharose et de la lactose.

Il nous reste à justifier ces assertions par des expé-

riences probantes. C'est ce que nous ferons aujourd'hui. Il vous sera prouvé que certains aliments peuvent bien réellement introduire la glycose dans l'économie : il vous sera montré aussi comment se fait cette introduction. Mais nous constaterons de plus que si cette origine assignée à la matière sucrée par les anciens auteurs est incontestable, elle est néanmoins accidentelle et en quelque sorte insignifiante au point de vue de la glycémie physiologique. Elle ne suffit pas à expliquer tous les faits, mais seulement certains faits. C'est qu'il y a, en dehors de cette fabrication alimentaire de matière sucrée, une autre fabrication organique plus constante et plus active : il y a une autre source moins variable et moins capricieuse.

On savait avant nous que le sucre pouvait provenir d'une digestion régulière; on savait qu'une portion des aliments, les aliments féculents, était susceptible de se transformer en matière sucrée. Mais on admettait de plus que ce devait être l'origine unique de la glycémie normale. Nous établirons, quant à nous, que ce n'est là qu'une origine accessoire.

Les matières féculentes peuvent entrer dans l'intestin sous deux états : à l'état cuit, hydraté, comme dans le pain et dans l'amidon qui a subi l'action de la chaleur, et à l'état cru non hydraté comme dans la pomme de terre, certains légumes et un grand nombre des végétaux dont les animaux se nourrissent.

Sous quelque forme que les matières féculentes existent, elles sont insolubles et ne peuvent prendre part aux opérations de la vie qu'à la condition d'être liqué-

fiées, qu'à la condition d'être absorbées après avoir été transformées en dextrine, puis en glycose.

Cette transformation est déjà commencée dans le pain, elle se continue dans les premières parties du tube digestif, dans la bouche, sous l'influence du ferment salivaire. La fécule crue ou même cuite de la pomme de terre et des légumes n'est, au contraire, attaquée que plus loin, après une macération préalable dans l'estomac, sous l'influence du liquide pancréatique et des fluides intestinaux.

Ainsi s'explique la contradiction entre certains auteurs qui placent le siége de la digestion des féculents dans la bouche et d'autres qui le placent dans l'intestin. Les uns et les autres ont partiellement raison. Leur opinion ne s'applique pas au même fait.

Quoi qu'il en soit, le résultat définitif est toujours le même. Les féculents, hydratés ou non, plus tôt ou plus tard, fournissent toujours de la *glycose*, c'est-à-dire le même sucre que nous avons retrouvé dans le sang normal et dans les urines des diabétiques. Au point de vue chimique, il n'y a aucune distinction à établir entre tous ces sucres; ils sont chimiquement et physiquement identiques. Le sucre de fécule ou d'amidon, le sucre diabétique, le sucre du sang, ont tous pour formule $C^{12}H^{12}O^{12}$; ils se détruisent tous sous l'influence des alcalis; fermentent immédiatement, réduisent les sels cupropotassiques, dévient à droite le plan de la lumière polarisée. Il n'est donc pas possible de distinguer le sucre du sang du sucre de l'intestin, et il est naturel qu'on ait pensé que le dernier était la source du premier.

Mais venons-en aux expériences.

Vous avez sous les yeux deux chiens qui ont été sacrifiés après avoir été soumis à des régimes différents. L'un a été nourri de matières féculentes susceptibles de donner du sucre; l'autre a été nourri uniquement de viande bouillie qui ne contient pas de sucre et qui n'en saurait fournir directement.

Vous pourriez me demander pourquoi j'ai fait l'expérience sur deux chiens, au lieu de me contenter d'en prendre un seul soumis au régime féculent dont nous voulons ici étudier la digestion. C'est à dessein que j'ai voulu opérer comparativement, afin d'éviter les causes d'erreur.

En effet, j'ai montré, il y a longtemps, que dans des recherches de ce genre l'expérience comparative doit être pour le physiologiste une obligation, une sorte de consigne à laquelle il ne doit jamais manquer s'il veut se garantir autant que possible des erreurs si fréquentes dans les investigations physiologiques. En effet, par cette comparaison, nous avons simplifié le problème à résoudre, car nos deux animaux sont exactement dans les mêmes conditions, moins une, celle qui est relative à l'alimentation dont nous voulons connaître les effets.

Chez l'un et l'autre de ces animaux, nous examinons le bol alimentaire dans les transformations successives qu'il éprouve en différents points de l'intestin, afin de saisir sur le fait l'apparition du sucre.

Prenons d'abord le chien nourri avec de la viande de bœuf bouilli. Le bœuf bouilli ne contient pas de glycose, nous en avons fait l'épreuve avant de le donner à l'ani-

mal, et l'essai que nous en faisons maintenant en prenant le chyme dans l'estomac nè nous laissera pas de doute à cet égard.

L'animal est en pleine digestion stomacale ; cependant une partie du chyme a déjà passé dans l'intestin et des chylifères blancs nombreux émanent de l'intestin grêle.

Nous faisons bouillir le contenu de l'estomac dont la réaction est acide, avec du sulfate de soude et un peu de charbon animal. Nous obtenons un liquide limpide qui ne réduit nullement le liquide de Fehling, preuve qu'il n'existe point de glycose dans l'estomac.

Nous allons examiner maintenant le contenu de l'intestin grêle et en faire l'analyse au point de vue du sucre qu'il pourrait renfermer. Le procédé qui convient ici est celui auquel nous avons déjà eu recours, c'est le traitement par le sulfate de soude auquel nous ajouterons un peu de noir animal pour décolorer la solution. En effet, le charbon animal seul ne précipiterait point les peptones, c'est-à-dire les substances albuminoïdes qui résultent de la digestion de la viande. D'autre part, ainsi que nous l'avons dit, les substances albuminoïdes doivent être écartées toutes les fois que l'on recherche la glycose.

Le sulfate de soude, surtout si l'on y ajoute quelques gouttes d'acide acétique cristallisable, débarrasse les liqueurs organiques de ces substances albuminoïdes. C'est là la raison de la préférence qu'il mérite pour la détermination actuelle.

C'est pour conserver les avantages de l'emploi du

charbon qui décolore d'une manière parfaite les matières d'essai, qu'on mélange le charbon animal au sulfate de soude. Cette façon de procéder donne les meilleurs résultats (1).

Le contenu de l'intestin nous fournit un résultat tout aussi net et tout aussi négatif que le contenu de l'estomac.

Maintenant, si nous prenons du sang chez cet animal dans l'intestin duquel il nous est impossible de trouver la moindre trace de sucre (glycose), nous constatons qu'il renferme du sucre en notable quantité.

Cette expérience a été répétée avec des animaux soumis pendant très-longtemps à l'alimentation azotée : toujours elle a donné les mêmes résultats. J'ai conservé des chiens maintenus pendant plus d'un an à ce régime exclusif : dans cette durée le phénomène n'a point varié : absence constante du sucre dans l'intestin, pendant la digestion, et présence invariable du sucre dans le sang.

Deux conclusions ressortent de cette expérience :

1° Chez l'animal bien portant, à jeun ou en digestion de viande, le sang renferme constamment du sucre.

2° Il n'y a jamais de sucre dans le tube digestif d'un animal nourri avec de la viande, quoiqu'il y en ait toujours des quantités notables dans son sang.

Il est donc impossible dans ce premier cas d'expliquer la présence du sucre par l'alimentation.

(1) On pourrait aussi employer le sous-acétate de plomb qui précipite bien toutes les matières albuminoïdes.

Passons maintenant à l'examen du second chien nourri exclusivement de matières féculentes. On a donné à ce chien un repas de pommes de terre cuites et mélangées d'un peu de graisse pour les rendre plus appétissantes. Cet animal naturellement carnivore se trouve ainsi placé artificiellement dans les conditions de l'herbivore.

Nous ouvrons l'estomac et nous examinons le chyme; naturellement, la réaction est celle du suc gastrique, fortement acide, comme chez le chien en digestion de viande. Nous prenons une partie du chyme et nous y versons quelques gouttes de teinture d'iode. Nous constatons la réaction bleue caractéristique de l'amidon. Ainsi, l'estomac contient encore une grande quantité de fécule à l'état d'amidon. Nous filtrons ensuite une partie du chyme et nous obtenons un liquide limpide et acide que nous essayons avec le liquide de Fehling. Nous trouvons une réduction, il est vrai, mais très-faible et indiquant seulement de petites quantités de glycose. Le fluide salivaire n'a donc pas suffi à transformer la matière féculente de la pomme de terre. Ce résultat ne nous étonne pas, car nous avons déjà fait observer que la sécrétion salivaire mixte n'agit que sur la fécule ou même sur l'amidon hydraté, tel qu'il existe dans l'empois, dans le pain azyme et dans le pain ordinaire. La digestion des matières féculentes se fait, en réalité, dans l'intestin.

Nous ne trouvons donc pas de sucre d'une manière très-notable dans le liquide stomacal. Le sucre n'apparaît réellement en quantité considérable que plus bas, dans l'intestin grêle. Si, en effet, nous examinons le

liquide intestinal après que le suc pancréatique s'y est mêlé, en le traitant par le sulfate de soude et le charbon, nous trouvons le sucre très-abondant. En revanche, l'iode ne manifeste plus la présence de l'amidon. Celui-ci s'est donc complétement transformé en sucre : il a complétement disparu.

Une observation se présente ici. L'expérience réussit généralement comme nous venons de le voir. Cependant, il arrive quelquefois que le liquide stomacal trahisse une grande proportion de glycose. Cela arrive lorsque l'on agit, non pas avec les pommes de terre d'hiver, mais avec des pommes de terre de printemps dans lesquelles l'amidon commence à se transformer en sucre sous l'influence de la germination.

En résumé, nous venons de démontrer que la digestion peut donner naissance à du sucre (glycose) par suite de la transformation de la fécule en dextrine et en sucre de fécule dans le canal intestinal et particulièrement dans l'intestin grêle.

Si maintenant nous examinons le sang du chien nourri de pommes de terre, nous y trouvons du sucre (glycose) ; mais nous ne saurions cependant conclure qu'il provient nécessairement de la digestion des pommes de terre ; car chez le chien nourri à la viande nous en avons trouvé à peu près dans la même proportion. Voilà, ainsi que je vous le disais, à quoi servent les expériences comparatives ; elles nous empêchent de conclure hâtivement et de commettre l'erreur de raisonnement exprimée par la formule : *post hoc, ergo propter hoc.*

Ajoutons encore une observation à ces deux expé-

riences. Chez le chien nourri de pommes de terre les urines sont alcalines. Chez le chien nourri de viande elles sont acides. Toutefois, chez ce dernier chien, qui arrivait de la fourrière et était sans doute à jeun depuis plusieurs jours au moment où nous lui avons donné son repas, les urines se sont d'abord montrées alcalines, au commencement de la digestion. Ce résultat ne contredit point le fait général que l'urine est alcaline chez les herbivores et acide chez les carnivores. C'est une réaction particulière produite par l'apparition accidentelle de sels ammoniacaux à la suite de l'abstinence, réaction sur laquelle nous n'avons pas d'ailleurs à insister pour le moment.

Passons maintenant à l'explication du phénomène de la formation du sucre par la fécule, explication qui nous présente de l'intérêt au point de vue même du sujet particulier qui nous occupe.

Par quel procédé se fait cette transformation de la fécule en glycose dans l'intestin?

A priori, il semble que l'on puisse répondre à la question. Le changement en glycose se réalise, en dehors de l'économie, dans les laboratoires, dans l'industrie; sous l'influence des acides énergiques, de l'acide sulfurique, de l'acide chlorhydrique, par exemple, la fécule est changée en dextrine, puis en sucre. On pouvait supposer qu'il en était de même dans l'organisme et que les acides, ceux du suc gastrique, par exemple, au nombre desquels on a cité l'acide chlorhydrique, étaient les agents réels de la transformation de la fécule en glycose.

Il n'en est rien pourtant. L'expérience précédente nous a montré l'existence de la fécule en nature dans le chyme stomacal, tandis que c'est dans l'intestin où la réaction était alcaline que la fécule subissait sa transformation complète en sucre.

Il a donc fallu renoncer à la première manière de voir. J'ai déjà eu l'occasion de m'élever contre les tendances des chimistes physiologistes à assimiler les procédés de la nature vivante à ceux de l'expérience *in vitro*. C'est là un abus, une erreur; les chimistes nous expliquent comment les choses pourraient être, au lieu de nous montrer comment elles sont réellement.

Sans doute, les mêmes lois chimiques régissent les phénomènes des organismes et ceux qui s'accomplissent en dehors d'eux. Il n'y a pas deux physiques, ni deux chimies : les mêmes principes gouvernent les faits, que ces faits aient pour théâtre le corps vivant ou tout autre scène. Cette vérité est la base de toute recherche : c'est un axiome physiologique, en dehors duquel il n'y aurait plus de science.

Mais, ce point établi, il faut reconnaître que si les actions sont de même essence, elles ne s'accomplissent point généralement par des procédés identiques. Ainsi, les acides transforment l'amidon en sucre en dehors de l'être vivant; l'agent de la transformation créé exprès pour ce but, c'est un réactif particulier, propre à l'organisme, la *diastase*, un ferment qui se trouve très-répandu, mais à son *summum* d'activité dans le tissu pancréatique.

Le suc pancréatique, et non point les acides de l'es-

tomac, transforme donc l'aliment féculent en matière sucrée. Son action est très-énergique et aussi efficace que celle des acides minéraux. Elle s'accomplit parfaitement en dehors de l'être vivant et ne suppose aucune intervention quelconque venant influencer *sponte suâ* les phénomènes, à la façon du principe *vital* des anciens. Il suffit pour s'en convaincre de faire une infusion du pancréas, pour voir l'amidon se digérer et se transformer en sucre très-rapidement s'il a été hydraté préalablement, plus lentement si la fécule est à l'état non hydraté.

Le sucre de fécule ainsi formé dans l'intestin passe-t-il dans le sang? Et comment y passe-t-il?

De ce qu'il y a du sucre de fécule formé dans l'intestin, certains auteurs ont pensé que ce n'était pas une raison pour admettre qu'il passe nécessairement dans le sang. M. Bouchardat (1) a soutenu autrefois que la glycose, poursuivant son évolution, se détruisait dans l'intestin où elle avait apparu. Suivant lui, le sucre se changeait en acide lactique d'une façon à peu près complète. Dans le cas de maladie seulement, dans le cas de diabète, la destruction n'aurait pas eu lieu et l'absorption aurait entraîné des quantités de sucre dans le sang.

Pour trancher les doutes, il faudra examiner les voies d'absorption et constater si oui ou non elles renferment du sucre.

(1) Voy. Bouchardat, *Supplément à l'Annuaire de thérapeutique de* 1846, p. 99 et 100. — Id., *De la glycosurie ou diabète sucré*. Paris, 1875, p. 137.

Mais avant d'aborder cette question nous avons à reprendre et à résoudre la seconde partie de notre sujet, c'est-à-dire le problème de la digestion de la saccharose et de la lactose dans le canal intestinal : ceci doit faire l'objet d'une étude particulière.

En effet, vous le savez, Messieurs, l'alimentation introduit dans l'organisme des quantités plus ou moins considérables d'une espèce de sucre particulière, la saccharose ou sucre de canne ou de betterave dont nous faisons usage ordinairement. Or, la saccharose se distingue facilement de la glycose : elle ne réagit pas sur la liqueur cupro-potassique ; elle ne fermente pas immédiatement. La saccharose est soluble ; elle est absorbable, et cependant elle ne passe pas dans le sang ; à moins qu'on en fasse ingérer à l'homme sain ou à l'homme diabétique de grandes quantités, jamais on n'en a signalé dans le liquide sanguin ni dans les urines.

Que devient donc la saccharose alimentaire ? se transforme-t-elle en glycose dans le tube digestif, comme font les matières féculentes, et à partir de ce moment éprouve-t-elle la même fortune ?

Il y a trente ans que j'ai déjà, dans ma thèse de doctorat en médecine, examiné cette question. J'ai montré ce fait important à connaître, que la saccharose introduite directement dans le sang par une injection veineuse ou par le tissu cellulaire ne reste pas dans le sang et s'y comporte comme une substance étrangère qui, à très-faible dose, passe dans les urines ; au contraire, la saccharose qui a traversé l'intestin ou qui a été mise en contact préalablement avec les liquides intestinaux se

comporte comme le sucre ordinaire du sang et se détruit dans l'organisme.

Il doit donc y avoir mutation de la saccharose en glycose dans le canal intestinal. Mais cette mutation de la saccharose en glycose se fait aussi chimiquement, industriellement en dehors de l'organisme. Le procédé naturel est-il ici le même que le procédé artificiel ? C'est la question que je me suis posée.

La saccharose, $C^{12}H^{11}O^{11}$, ou sucre de canne, est changée par les acides en *sucre interverti*. Celui-ci est un mélange à parties égales de *glycose* ordinaire et d'une autre variété, la *lévulose*.

La lévulose, comme la glycose, a pour formule $C^{12}H^{12}O^{12}$; elle est très-fermentescible ; elle a les caractères chimiques généraux de la glycose. Elle se distingue de la glycose par un caractère physique important : elle possède un pouvoir rotatoire considérable, déviant à gauche la lumière polarisée, au lieu de présenter comme la glycose ordinaire une déviation droite. Le mélange des deux sucres dévie à gauche, parce que le pouvoir rotatoire gauche de la glycose est le plus considérable.

En résumé, ces deux substances, *glycose* et *saccharose*, quoique très-voisines, à certains égards, se distinguent pourtant d'une manière nette par leurs propriétés chimiques, physiques et physiologiques.

Chimiquement, elles diffèrent par leur composition, par leur réaction sur les alcalis, sur le réactif cupro-potassique.

Physiquement, par leur action sur la lumière polari-

sée, la glycose ordinaire déviant à droite le plan de polarisation de 52°, tandis que la lévulose le dévie à gauche d'une quantité de 106°.

Physiologiquement. la différence est encore plus tranchée. La glycose est propre aux échanges interstitiels. La saccharose ne peut servir aux phénomènes de nutrition, elle doit être préalablement changée par la digestion en glycose (glycose ordinaire, lévulose).

Ces expériences sont très-propres à juger une question émise par les anciens physiologistes, celle de savoir si la digestion consiste dans une simple dissolution alimentaire, ou si elle amène en outre une modification dans la constitution chimique des aliments. Ici la conclusion est claire : la digestion du sucre ordinaire (saccharose) ne consiste pas en une simple dissolution ; pour pénétrer dans le sang et devenir apte à servir aux échanges nutritifs, elle doit subir encore une modification chimique moléculaire qui en change la nature.

Ce phénomène de mutation est nécessaire aussi bien dans le règne végétal que dans le règne animal. Dans les végétaux, le sucre de canne, la saccharose existe à l'état de réserve, de dépôt emmagasiné en vue d'une action future, mais actuellement inactif : les glycoses, au contraire, sont un élément essentiel de la nutrition, un témoin de son énergie.

Le saccharimètre, dont nous avons parlé dans une des leçons précédentes, sera un instrument nécessaire qui nous servira à analyser la digestion de la saccharose dans l'intestin des animaux, aussi bien que dans le tissu des végétaux ; car on peut dire que, sous ce rapport, il

y a digestion chez les uns aussi bien que chez les autres.

Nous avons déjà dit que par les acides minéraux, en dehors de l'être vivant, la saccharose est changée en *sucre interverti*, mélange à parties égales de glycose ordinaire et de lévulose.

Chez les végétaux, la saccharose se transforme, au moment de la végétation, en sucre assimilable. Mais ce sucre assimilable est-il du sucre interverti, formé à parties égales de glycose ordinaire et de lévulose ?

Les analogies pouvaient le faire soupçonner. Et en effet, les choses se passent ainsi. La canne à sucre, la betterave, renferment de grandes quantités de saccharose : ce sont même là les sources où nous puisons la précieuse denrée. Ce sucre, accumulé dans la première période de la végétation, est destiné à être utilisé plus tard pour le développement ultérieur de la plante, pour sa floraison et sa fructification.

Mais ce n'est pas directement et sous la forme actuelle qu'il peut servir à cet usage. Il faut qu'il soit préalablement changé en glycose, seule espèce de sucre qui puisse servir à la vie et que l'organisme végétal ou animal puisse mettre en œuvre.

Or, cette transformation est le changement en sucre interverti, l'apparition de glycose proprement dite et de lévulose.

Nous avons râpé des betteraves à diverses époques de la végétation et nous en avons retiré un suc qui renfermait du sucre interverti. D'ailleurs M. Buignet a montré, dans un intéressant travail, que beaucoup de

fruits qui contiennent primitivement de la saccharose renferment plus tard du sucre interverti, c'est-à-dire de la glucose et de la lévulose. Quand on fait dessécher les fruits sucrés, comme le raisin, la figue, la prune, etc., il se forme à la surface du fruit une poudre blanche, qui est la glycose ordinaire cristallisant en mammelons ; tandis que la lévulose, sucre incristallisable, reste dans la pulpe du fruit.

Nous savons de plus, par les recherches de M. Berthelot et de M. Buignet, que cette intervertion du sucre de canne dans les végétaux se fait non pas aux dépens de l'acide qui existe dans certains fruits ou dans le jus de la betterave en végétation, mais au moyen d'un ferment saccharique inversif qui a la même action que les acides minéraux.

Nous sommes donc fondé à supposer que les choses se passent d'après le même plan chez les animaux. C'est ce que nous allons vérifier par l'expérimentation.

Rappelons d'abord que pour disparaître, le sucre de canne, saccharose, doit nécessairement passer par le canal intestinal. C'est là une de mes premières découvertes physiologiques. Je voulais alors distinguer les substances qui étaient *aliment* de celles qui ne l'étaient pas, et pour cela j'injectais la substance dans le sang ; si elle y restait, s'y détruisait, j'en concluais qu'elle se comportait comme un aliment ; si elle traversait l'organisme en circulant avec le sang, sans se détruire, et s'éliminait par l'urine, j'en tirais la conclusion que la substance ne se comportait point comme un aliment. Or j'avais déjà reconnu que la glycose disparaît dans le

sang comme un aliment, tandis que la saccharose, s'élimine par le rein; j'avais vu en outre que la saccharose, mise en contact avec les liquides intestinaux, acquérait la propriété de se comporter comme un aliment.

Voici d'ailleurs les expériences que nous allons répéter :

Nous avons fait pénétrer dans le tissu cellulaire sous-cutané du dos, chez un lapin, une solution de 2 grammes de sucre de canne dissous dans 5 centimètres cubes d'eau. L'injection a été faite ce matin, une heure avant le cours.

Nous nous demandons actuellement ce qu'est devenu le sucre. S'il s'est transformé en glycose en traversant les vaisseaux ou le rein, le réactif cupro-potassique le décèlera; s'il est resté inaltéré, il n'en sera guère plus difficile à retrouver. Il suffira de traiter les liqueurs par l'acide sulfurique, qui changera la saccharose en sucre interverti. On emploiera alors une petite quantité de carbonate de soude pour saturer l'acide. Le liquide cupro-potassique se réduira en présence de ce produit.

Ainsi nous saurons reconnaître la saccharose, la glycose et le mélange de ces deux corps. Dans le cas du mélange, nous doserons la glycose d'abord par le réactif cupro-potassique; nous recommencerons l'opération après avoir fait agir l'acide sulfurique : la différence entre les deux dosages doit être imputée au sucre de canne.

Pour vous montrer l'application de ces moyens d'investigation, nous cherchons ce qu'est devenu le sucre

de canne injecté dans le tissu cellulaire d'un lapin que vous avez sous les yeux ; nous trouvons en faisant uriner le lapin que cette substance a passé dans les vaisseaux sans éprouver de modification. Elle a traversé le sang artériel et s'est éliminée en arrivant aux reins. La saccharose s'élimine par ces organes, en nature, c'est pourquoi, si nous examinons l'urine de l'animal, nous n'y trouvons pas de glycose, mais bien de la saccharose. L'urine ne réduit pas directement la liqueur cuivrique mais nous ajoutons à cette urine quelques gouttes d'acide sulfurique; nous chauffons; puis la liqueur est neutralisée par le carbonate de soude. L'essai est fait alors avec le réactif bleu cuivrique. La décoloration se produit et la précipitation de l'oxydule de cuivre est évidente. Ainsi, la saccharose a passé dans les urines, elle a été rejetée, éliminée; elle n'a fait que traverser l'organisme comme un produit inerte et inutile, sans prendre aucunement part aux échanges de la nutrition.

Au lieu de sucre de canne, injectons maintenant du sucre de glycose en même quantité (2 grammes), et de la même manière. L'examen des urines ne décèle pas de sucre d'aucune espèce. La quantité introduite est donc utilisée tout entière dans l'économie et non point rejetée au dehors; elle y est détruite en servant aux opérations de la nutrition. Le sucre de fécule est un produit utile et non un produit inerte.

Voilà donc le premier point auquel nous a conduit l'expérience : *permanence du sucre de canne* sans altération dans le sang; *destruction et utilisation du sucre de glycose* dans l'organisme.

Nous avons parlé du sucre de canne, introduit directement dans les vaisseaux de la circulation.

Il nous reste à examiner comment se comporte le sucre de canne introduit dans l'intestin, le sucre alimentaire, en un mot.

Nous ingérons 5 grammes de sucre de canne pour 5 centimètres cubes d'eau. L'animal, le lapin, ayant ingéré cette eau sucrée, nous examinons les urines.

L'examen par le réactif cuprique, après ou avant addition d'acide sulfurique, ne donne aucun résultat. Le liquide bleu conserve sa coloration et sa limpidité. Il n'y a aucune espèce de sucre dans l'urine.

La situation est donc bien différente, suivant que le sucre a été introduit par les veines ou par le tube digestif. Cependant il y a eu absorption du sucre dans l'un et l'autre cas. Le sucre intestinal n'est pas rejeté avec les excréments; il est absorbé.

Nous pourrions ajouter dans l'intestin une plus grande proportion de sucre de canne sans le voir passer dans les urines, si on ne le retrouve pas, c'est que ce sucre aura été modifié et détruit quelque part, en un point du trajet qu'il parcourt dans l'économie. En quel lieu se produit cette modification? En quoi consiste-t-elle? Voilà les deux questions qui s'offre maintenant à notre examen.

Il était naturel d'imaginer que le sucre de canne se transformait dans l'intestin et que cette transformation était de même nature que chez les végétaux, où l'on a constaté dans les fruits que la saccharose devenait sucre interverti. L'interversion, au lieu d'être due aux acides

minéraux, pourrait être imputée ici aux acides du tube digestif ou aux ferments du suc gastrique de la bile, du suc pancréatique et du suc intestinal.

Ces hypothèses ont été faites, elles ont été proposées. Nous avons cherché si elles avaient une consécration expérimentale, et nous avons vu que le suc gastrique n'agit que très-lentement et très-faiblement sur le sucre de canne, presque comme de l'eau; de même la bile, le suc pancréatique, la salive, n'agissent pas sur le sucre de canne pour l'intervertir, le sang n'a pas non plus d'action et l'on peut laisser plusieurs jours du sang en contact avec le sucre de canne, sans y voir survenir d'altération inversive. Les infusions des glandes salivaires, du pancréas, des ganglions lymphatiques, celles des membranes muqueuses de la bouche, de l'œsophage, de l'estomac, du gros intestin, de la vessie, n'ont aucune action inversive sur les solutions de saccharose.

Mais il en est tout autrement de l'intestin grêle, dans toute son étendue, depuis le pylore jusqu'au cæcum; c'est au suc intestinal qu'est particulièrement dévolue cette transformation de la saccharose en sucre interverti. Il suffit, pour faire l'expérience, de prendre du suc intestinal contenu dans l'intestin grêle d'un animal en digestion, ou bien un peu de la membrane muqueuse de l'intestin et de la mettre en contact, elle ou son infusion, avec une dissolution de sucre candi bien pur. On voit au bout de très-peu de temps, presque instantanément, surtout si l'on maintient le mélange à une douce température, que le liquide réduit énergique-

ment les liquides cupro-potassiques, et que le même liquide décoloré par le charbon et examiné au polarimètre dévie fortement le plan de la lumière polarisée à gauche.

Ceci nous oblige à nous arrêter un instant sur l'étude du suc intestinal. Nous n'insisterons que peu sur cette question.

Il existe dans l'intestin grêle, implantées dans les parois de ce tube, un grand nombre de glandes qui se rapportent, comme l'on sait, à deux types ; d'une part, les follicules isolées et les glandes de Peyer ou follicules agminées ; de l'autre, les glandes de Lieberkühn. Deux liquides sont sécrétés par ces deux sortes d'organes : un mucus et le *suc intestinal.*

L'expression du suc intestinal ne présentait à l'esprit qu'une idée vague, car le liquide que l'on recueillait dans l'intestin, dans une anse séquestrée par deux ligatures, était un liquide complexe. Le mélange du liquide pancréatique et des sucs qui le précèdent avec les matières alimentaires et les résidus d'absorption constituait la plus grande partie de la masse recueillie. Le suc gastrique étant annulé et neutralisé par la bile, c'était surtout un composé de bile et de suc pancréatique qui jouissait de l'activité attribuée au suc intestinal ; c'était un produit ancien qui était confondu avec un produit spécial qui mérite un nom nouveau.

On a essayé, dans ces derniers temps, de recueillir véritablement le produit de la sécrétion des glandes de Lieberkühn, le suc de l'intestin proprement dit. L'expérience consiste à diviser l'intestin et à rétablir ensuite

sa continuité, en laissant à part une portion du canal. Cette portion conserve ses connexions avec l'organisme par les vaisseaux et les nerfs mésentériques qui ont été respectés. Dans ces conditions, la sécrétion de l'organe persiste, et l'animal continue à vivre et à remplir ses fonctions digestives.

Le liquide isolé que l'on a ainsi obtenu aurait une action peu énergique sur la plupart des aliments albuminoïdes; il n'attaquerait que la fibrine; il agirait très-faiblement sur les amylacés; mais j'ai découvert qu'il possède une action inversive très-puissante sur le sucre de canne.

J'ai remarqué autrefois que l'extirpation des ganglions nerveux du plexus cœliaque augmente considérablement la sécrétion du suc intestinal. Budge et d'autres expérimentateurs ont observé le même fait. M. Armand Moreau a reproduit le même résultat par une expérience qui consiste à cerner une anse d'intestin entre deux ligatures et à diviser les rameaux nerveux qui s'y rendent. Il y a alors accumulation de suc intestinal dans l'intestin énervé.

Un moyen plus simple se présente pour l'examen du liquide intestinal. Il consiste à faire une infusion de la muqueuse et à séparer le liquide par décantation ou filtration.

J'ai constaté que le suc intestinal, de quelque façon qu'il soit obtenu, joue un rôle très-important dans la digestion. Il contribue exclusivement à digérer des substances hydrocarbonées, et en particulier le sucre de canne qui entre pour une part considérable dans l'ali-

mentation. Il contient à cet effet un ferment spécial, présentant les propriétés de tous les ferments solubles d'être précipités par l'alcool et redissous par l'eau. Ce ferment transforme le sucre de canne, substance que l'organisme est incapable d'utiliser sous sa forme actuelle, en sucre de raisin ou glycose ou plutôt en sucre interverti qui est un mélange de deux glycoses utilisables par l'économie. C'est le ferment auquel j'ai donné le nom de *ferment inversif*.

Ce ferment existe dans toute l'étendue de l'intestin grêle : il disparaît dans le gros intestin, comme font, du reste, les phénomènes chimiques de la digestion.

Une expérience très-simple mettra en évidence cette propriété inversive de l'intestin grêle. — Nous sacrifions un lapin et nous injectons dans différentes portions de l'intestin, cernées et isolées par des ligatures, une certaine quantité de sucre de canne dissous. Nous faisons, en particulier, une injection dans l'intestin grêle et une injection dans le gros intestin. Le liquide de l'intestin grêle est retiré au bout de très-peu de temps : on en fait l'essai avec un réactif cupro-potassique. Tout à l'heure, ce liquide bleu n'éprouvait aucune réduction, car la saccharose est sans action sur lui. Maintenant, nous observons, au contraire, un changement de coloration du bleu au rouge, lequel nous traduit l'existence de la glycose. — Dans le gros intestin, rien de tel : la solution sucrée, ainsi que vous le voyez, n'a pas subi d'inversion.

On peut préparer un suc intestinal *inversif* artificiel et le conserver avec quelques gouttes d'acide phénique.

C'est donc un nouveau ferment soluble digestif qu'il faudra ajouter à ceux qui étaient déjà connus, mais qui n'en diffère aucunement par ses propriétés générales. Le suc inversif artificiel agit plus lentement que le contact de la membrane muqueuse intestinale.

Ainsi, de même que la diastase (ferment glycosique) peut transformer l'amidon hydraté en glycose, de même il y a un ferment saccharosique, que j'appellerai *ferment inversif*, qui transforme la saccharose en deux glycoses : lévulose et glycose ordinaire. La diastase et le ferment saccharosique ou inversif n'existent donc pas seulement chez les végétaux ; ils se rencontrent tous deux dans les animaux, le ferment glycosique surtout dans le pancréas, le ferment saccharosique dans le liquide intestinal. Une infusion de pancréas et une infusion de la membrane muqueuse intestinale renferment chacune un de ces ferments qu'on peut séparer et isoler par l'alcool, suivant la méthode de préparation des ferments diastasiques.

En résumé, nous sommes maintenant édifiés sur la digestion du sucre de canne, au moyen du ferment inversif que j'ai découvert dans le suc intestinal et dans la membrane muqueuse de l'intestin grêle, et que j'ai isolé à l'aide de l'alcool, comme tous les autres ferments analogues. C'est là un point désormais acquis à la science. Dans la prochaine leçon, nous examinerons ce que devient le sucre alimentaire en passant dans le sang.

DIXIÈME LEÇON

Sommaire : Absorption des glycoses de l'intestin. — Leurs transformations ultérieures. — Rôle du foie. — Considérations historiques. — Analyses comparées du sang de la veine porte et de celui des veines sus-hépatiques. — Le foie agit d'une part en retenant le sucre. — Expériences d'oblitération de la veine porte à son entrée dans le foie. — Observations cliniques. — Rôle du foie comme source constante de sucre.

Messieurs,

Si nous résumons ce que nous avons vu dans les leçons précédentes, nous conclurons que la glycose se forme dans l'intestin grêle sous l'influence du ferment pancréatique, et que du sucre interverti se produit sous l'influence du ferment intestinal. Il y a donc réellement digestion des matières féculentes et saccharoïdes, et cette digestion donne naissance à des glycoses qui seules sont aptes à se détruire dans le sang pour les besoins de la nutrition. Nous ajouterons comme remarques que les glycoses fraîchement digérées sont plus destructibles que du sucre de fécule ordinaire. Nous reviendrons ultérieurement sur cette question et sur celle de savoir si la lévulose est plus destructible dans le sang que la glycose, ou si c'est le contraire qui a lieu.

Maintenant, que deviennent toutes ces matières sucrées transformées dans l'intestin grêle? Elles sont absorbées nécessairement par les vaisseaux intestinaux

et surtout par la veine porte, de telle sorte qu'elles doivent finalement arriver dans le cœur, ou, comme on le dit, dans le torrent de la circulation. Or comment se fait-il que ces matières sucrées ne donnent pas alors dans le sang une exagération de la glycémie ? Nous avons vu en effet par nos analyses du sang artériel chez des animaux alimentés, soit exclusivement de viande cuite, soit uniquement de pommes de terre, soit d'un mélange de sucre et de viande, nous avons vu, dis-je, que la proportion de sucre ne variait pas sensiblement dans le sang. Que devient donc alors le sucre ? Serait-il changé partiellement en acide lactique dans l'intestin comme on le supposait autrefois. Cette opinion n'est pas admissible, parce qu'on ne trouve pas d'acide lactique dans l'intestin dont la réaction est même toujours alcaline dans l'alimentation féculente. D'un autre côté, on trouve dans le sang de la veine porte, chez les chiens en digestion d'aliments sucrés, une grande quantité de glycose, ce qui prouve clairement que le sucre a été absorbé en nature. Or ce sucre absorbé en très-forte proportion par la veine porte n'enrichit pas très-notablement le sang artériel en sucre ; il se détruit donc en route dans la veine porte ou bien dans le foie qui est le seul organe que le sang de la veine porte ait à traverser avant d'arriver au cœur.

Nous voici arrivés, comme vous le voyez, à un point d'importance capitale et sur lequel il convient d'insister. C'est dans le foie que le sucre de l'intestin semble disparaître et s'évanouir. Que devient-il ? Le sucre est là retenu et devient en réalité un aliment en réserve.

Qu'est-ce en effet qu'un aliment? C'est une substance qui, introduite dans l'organisme, est rendue capable d'y rester, de s'y assimiler, en prenant part aux échanges interstitiels qui constituent la nutrition. Mais une substance qui ne fait que traverser l'économie sans s'incorporer aux tissus ou aux organes, en se conservant toujours libre et identique avec elle-même, une pareille substance, disons-nous, ne doit pas être considérée comme un aliment.

D'après ce que nous avons pu voir, la propriété alibile d'une substance alimentaire n'est pas uniquement inhérente à une substance donnée. Elle dépend aussi de la voie par laquelle cette substance pénètre dans l'organisme. Le sucre de canne injecté dans les veines n'est point un aliment, puisqu'il est rejeté hors de l'organisme; injecté et absorbé par la veine porte, il devient un aliment, puisqu'il est retenu dans l'organisme et qu'il prend part au mouvement nutritif. Le foie, qui le rend apte à ce rôle, mérite d'être considéré comme un organe de sa digestion, mais d'une digestion plus avancée.

Les idées des physiologistes ont beaucoup varié, relativement au rôle du foie : les faits que nous venons de signaler jettent une lumière nouvelle sur les fonctions longtemps obscures de cette glande.

Les anciens, sans connaître d'une façon précise l'importance du foie, la jugeaient très-grande. Galien le considérait comme le lieu de la sanguification : dans ses idées, cet organe était celui qui donnait aux aliments la forme sanguine.

Les opinions galéniques régnèrent longtemps. Elles étaient fondées sur des vues de sentiment plutôt que sur des faits : l'étude des faits ne tarda point à les renverser. Galien ne consentait pas à considérer comme inutile l'organe volumineux qui occupe une si grande place dans la cavité abdominale et se trouve en relation avec des vaisseaux si nombreux, avec des veines si considérables. En cela, il ne se trompait point; mais il se trompait, lorsqu'il voulait préciser les fonctions si importantes qu'il soupçonnait. Il admettait que les veines rayonnaient toutes de là comme d'un foyer central : il croyait que le foie sécrétait deux liquides, la bile ordinaire, jaune ou verte, et la bile noire ou atrabile, cause de la mélancolie.

Au XVIe siècle, les recherches anatomiques avaient fortement entamé les théories de Galien. La découverte des vaisseaux lymphatiques leur porta le dernier coup. En 1622, Gaspard Aselli, professeur à Pavie, reconnut définitivement l'existence des vaisseaux chylifères ou vaisseaux lactés.

Mais on n'en connaissait point encore le trajet exact, les aboutissants. C'est Jean Pecquet qui, en 1647, démontra leur continuation avec le canal thoracique : il prouva que ces vaisseaux ne traversaient point le foie, comme on l'avait pensé d'abord, et il voulut destituer le foie de l'importance qu'il avait usurpée jusque-là, sur l'autorité de Galien.

Ce n'est plus au foie que venait se rendre la quintescence des matières alimentaires : ce n'est plus cet organe qui présida à la sanguification, ce fut le poumon.

Une grande discussion, une dispute, pourrait-on dire, s'engagea alors entre les médecins ; les uns tenaient pour les anciens, et contestaient l'existence et le rôle des chylifères. Tel Riolan, un de mes prédécesseurs dans cette chaire ; telle l'École de Montpellier. Les autres proclamaient la découverte nouvelle et rejetaient les opinions galéniques. A la tête de ces derniers s'était placé, soutenu par une ardeur polémique et batailleuse appuyée sur un grand renom, l'anatomiste suédois Thomas Bartholin. Il revendiquait contre Rudbeck la découverte des lymphatiques généraux ; il prétendait que le foie était un organe sans importance, qu'il ne servait à rien, que la bile était de nulle utilité. Toute l'influence que l'on avait attribuée à la glande hépatique revenait légitimement, d'après lui, aux vaisseaux chylifères. Et comme à cette époque toutes les armes étaient bonnes aux savants pour le triomphe de leurs opinions, ils ne dédaignaient pas de recourir contre leurs adversaires au pamphlet, à la plaisanterie et au ridicule. C'est ainsi que Bartholin écrivit une petite pièce intitulée *les Funérailles du foie*, qui se répandit beaucoup dans le cercle des intéressés.

Il y ajouta même une épitaphe du foie qu'il enterrait dans ces termes :

Siste viator.
Clauditur hoc tumulo qui tumulavit
Plurimos ;
Princeps corporis tui cocus et
Arbiter,
Hepar notum seculis
Sed
Ignotum naturæ ;

Quod
Hominis majestatem et dignitatis
Fama firmavit
Opinione conservavit.
Tamdiù coxit
Donec cum cruento imperio seipsum
Decoxerit.
Abi sine Jecore, viator.
Bilemque hepati concede
Ut sine bile bene
Tibi coquas illi preceris.

La réaction contre cette manière de voir a été lente. C'est Magendie qui a restitué à la veine porte le rôle qui lui appartient dans l'absorption des matières de la digestion; il a montré que l'absorption ne se faisait pas exclusivement par les lymphatiques, et qu'elle s'opérait d'une façon prépondérante par la voie veineuse. En plaçant un poison dans une anse d'intestin, si l'on vient à lier les veines en conservant les lymphatiques intacts, l'intoxication ne se produit pas: si au contraire on lie les lymphatiques en conservant la perméabilité des veines, l'animal est empoisonné.

Les matières alibiles ne sont donc pas entraînées et absorbées seulement par les chylifères; une portion seulement de ces matières prend la voie des lymphatiques, à savoir, les matières grasses mêlées à la lymphe.

Le rôle des lymphatiques, relativement à la digestion et à l'absorption, avait donc été considérablement exagéré. Il doit être ramené à des proportions infiniment plus modestes. La veine porte est la véritable voie d'absorption. La plus grande partie des produits de la digestion traverse le foie. C'est par cet organe vasculaire

que se fait surtout l'absorption du sucre digéré dans l'intestin.

Lorsqu'on examine le sang au delà du foie, dans la veine cave inférieure, dans le cœur, dans les artères, on y trouve toujours une proportion à peu près égale de sucre (glycose), quel que soit le genre d'alimentation ; quand on examine le sang de la veine porte avant le foie, on y trouve au contraire une proportion de sucre variable selon l'alimentation. Le foie est donc un organe qui équilibre les proportions de sucre versées dans le sang.

Nous pouvons prouver ce rôle remarquable du foie de plusieurs manières. Si par exemple nous injectons dans la veine jugulaire d'un chien 10 grammes de glycose ordinaire dissous dans 30 grammes d'eau tiède, nous voyons que la proportion de matière sucrée devient trop forte dans le sang, et que cette substance déborde et passe dans l'urine, ainsi que cela a lieu chez un diabétique. Mais si au lieu d'injecter la solution par la veine jugulaire, nous faisons avec les précautions convenables l'injection par la branche rectale de la veine porte, nous constatons que le sucre ne passerait plus dans les urines, lors même qu'on augmenterait la dose. Le foie a donc agi dans ce cas comme une sorte de barrière qui a retenu le sucre et l'a empêché de se montrer en aussi forte proportion dans le torrent circulatoire.

Le foie agit bien comme organe spécial pour retenir le sucre, et ce n'est pas le sang de la veine porte qui détruit le sucre en plus forte proportion. Pour le

prouver, j'ai imaginé une autre expérience qui consiste à soumettre à une alimentation féculente ou sucrée des chiens auxquels j'avais préalablement oblitéré la veine porte, à l'entrée du foie, de façon que le sucre ne pût plus traverser cet organe en sortant de l'intestin, mais qu'il fût obligé de passer, pour ainsi dire, directement dans la circulation générale par des anastomoses collatérales.

Sur trois chiens, j'ai opéré avec succès l'oblitération lente de la veine porte à l'entrée du foie, au moyen d'une traction graduée, à l'aide d'une petite ligature passée autour du vaisseau. Quelques jours après l'opération, un de ces chiens, exclusivement nourri avec des pommes de terre, qu'il avait mangées avec voracité, présentait pendant la digestion une quantité notable de glycose dans l'urine, qui avait d'ailleurs acquis la réaction alcaline, comme cela a lieu en pareil cas.

Sur d'autres chiens à veine porte oblitérée, nous avons introduit une forte proportion de sucre de canne dans le canal intestinal, à l'aide d'une sonde, et nous avons retrouvé dans l'urine, au bout d'une heure ou deux, une grande proportion de sucre réduisant le réactif cupro-potassique et déviant à gauche le plan de polarisation ; ce qui prouve bien que dans ce cas c'était le sucre interverti dans l'intestin qui s'était éliminé par les urines.

Mais vous savez, messieurs, combien de fois j'ai recommandé les expériences comparatives pour se prémunir contre les causes d'erreur presque inévitables sans cela. Hé bien ! vous allez voir ici une nouvelle justifica-

tion du précepte sur lequel je ne cesse d'insister. Il paraissait tout naturel en voyant, après l'injection d'une forte proportion de saccharose chez les chiens dont la veine porte avait été préalablement liée, le sucre interverti passer dans le sang, d'attribuer ce passage exclusivement à la ligature de la veine porte ; car on n'avait pas signalé qu'il en fût ainsi chez les chiens à l'état normal. Cependant, en vertu de la consigne que je me suis imposée, j'ai ingéré comparativement sur des chiens de même taille et autant que possible dans les mêmes conditions, une semblable dose de sucre ; j'ai vu que l'injection dans l'estomac d'un chien normal de taille moyenne en digestion ou à jeun, de 40 à 80 grammes de sucre de canne dissous dans 50 à 100 centimètres cubes d'eau, amène le passage d'une grande proportion de sucre interverti, absolument comme chez un chien dont la veine porte a été liée. Il faut, pour voir une différence, descendre à des proportions de sucre bien inférieures et pratiquer des ingestions fractionnées avec des dissolutions moins concentrées. Alors le sucre ne déborde plus par son excès et le passage n'est plus constaté.

Ces expériences sont d'ailleurs instructives sous plus d'un rapport. Elles montrent que probablement la circulation de la veine porte, même chez les chiens normaux, est lente et oscillante. En effet, il semble que le sang passe aussi facilement des veines hépatiques dans la veine porte que de celle-ci dans les premières. Cette circulation peut donc parfois rester en quelque sorte stationnaire, et se faire par les anastomoses.

Il faut donc, pour que le sucre soit retenu par le foie, qu'il y passe en quantité modérée, sans quoi il déborde par les anastomoses. La diversité des résultats dans les cas où l'injection du sucre de canne est lente, peu concentrée et successive, comparativement à ceux dans lesquels elle est brusque et concentrée, nous explique la différence que nous voyons chez le chien et chez le lapin.

J'ai injecté 15 grammes de sucre de canne dissous dans 30 grammes d'eau dans l'estomac d'un lapin pesant 2 kilogr. 500 ; la même dose a été injectée dans l'estomac d'un petit chien pesant 3 kilogr. Du sucre interverti a passé faiblement, mais clairement dans l'urine du chien, et rien n'a passé chez le lapin. Pourquoi cette différence ? C'est parce que le lapin ayant toujours l'estomac plein de matières alimentaires qui ne descendent qu'avec une extrême lenteur dans l'intestin, la matière sucrée a imprégné ces matières comme une éponge et n'est arrivée que successivement et lentement dans l'intestin, tandis que chez le chien, le liquide sucré a passé en masse et rapidement; la quantité de sucre a été telle qu'il y a eu glycémie en excès à un moment donné, et par suite passage du sucre dans l'urine.

Mais tous ces mécanismes divers si intéressants sur lesquels je pourrais beaucoup m'étendre ne modifient pas nos conclusions générales :

La matière sucrée sortant de l'intestin est en partie retenue dans le foie sous forme de matière glycogène. Nous reviendrons sur cette sorte de métamorphose régressive, parce que c'est là un des phénomènes les plus

intéressants pour la physiologie générale, en ce sens qu'il rapproche la nutrition chez les animaux de la nutrition chez les végétaux. Il explique pourquoi on trouve toujours chez tous les animaux nourris avec des féculents une plus grande proportion de glycogène que chez les animaux nourris exclusivement à la viande.

En résumé, le foie est un organe d'une importance capitale dans la question de la *glycémie* qui nous occupe. Il empêche ou modère l'entrée du sucre alimentaire dans le sang, de manière que la proportion de cette substance reste à peu près constante dans le sang artériel nourricier qui se distribue directement aux tissus (1).

Ainsi se trouve expliquée la fixité quantitative de sucre dans le sang artériel, malgré la diversité de l'alimentation.

Mais le problème ne se réduit pas à cette seule face du phénomène : nous savons encore que, même en l'absence de matières féculentes ou sucrées dans l'alimentation, le sucre n'en persiste pas moins dans le sang artériel. D'où vient-il alors ?

(1) Au point de vue clinique, M. le Dr Colrat (de Lyon), partant de nos données expérimentales sur la glycosurie alimentaire consécutive à l'oblitération de la veine porte, pensa que cette glycosurie devait se présenter dans certains cas pathologiques chez l'homme ; en effet, les malades atteints de cirrhose du foie, de pyléphlébite ou de toute autre affection dans laquelle la veine porte est plus ou moins oblitérée, présentent exactement les conditions de notre expérience. Son attention étant fixée sur ce point, M. Colrat observa bientôt un malade chez lequel la non perméabilité des vaisseaux hépatiques amenait la présence de glycose dans les urines après toute injection de matière sucrée (voy. Colrat, *Lyon médical*, n° 25 ; 11 avril 1875). — Depuis cette époque un certain nombre d'observations cliniques du même genre ont été réunies dans la thèse de M. L. Couturier (thèse de Paris, 1875, n° 209).

Le moment de cette explication est arrivé. Nous poursuivons depuis plusieurs leçons l'origine du sucre qui existe dans le sang normal. Nous avons cherché à apprécier le rôle de l'alimentation et nous avons vu que les matières amylacées et sucrées pouvaient être invoquées comme source de glycose, mais source inconstante, transitoire, insuffisante. Il reste donc à expliquer pourquoi la présence du sucre est permanente. Nous allons aborder cette question et démontrer que le foie a ici un rôle tellement important à remplir, qu'il devient en réalité chez l'homme et les animaux le pivot de la question de la glycogenèse normale, aussi bien que de la glycogenèse pathologique ou diabétique.

Rappelons en quelques mots notre point de départ : un fait capital a tout d'abord été établi expérimentalement devant vous : la glycémie est un phénomène constant. Elle existe chez le fœtus avant la naissance, et elle persiste jusqu'à la mort sans interruption. Il est clair que ce phénomène permanent reconnaît une cause permanente.

C'est cette cause que nous poursuivons. Nous recherchons la véritable source physiologique du sucre du sang.

A côté de cette formation constante du sucre dans le sang, les expériences nous ont appris qu'il y avait une destruction incessante. Et comme sa proportion y reste sensiblement fixe, il faut par conséquent qu'il s'y renouvelle.

La question se subdivise donc naturellement en deux :

1° Dans quels points de l'organisme le sucre se renouvelle-t-il ?

2° Dans quels points de l'organisme le sucre se détruit-il ?

Les dosages de matière sucrée dans les divers sangs veineux des organes peuvent seuls nous fournir les éléments pour la solution de ce double problème.

La connaissance précise de la richesse en sucre, dans les différentes régions de l'appareil circulatoire, nous fournira des renseignements précieux sur l'objet de nos études et nous permettra de connaître le foyer où le sang s'approvisionne en sucre.

Nous sommes pour ainsi dire à la recherche des sources d'un fleuve ; c'est en constatant le débit de ses eaux en différents points que nous les trouverons.

Rappelons nos anciennes analyses ; nous aurons ensuite à en entreprendre de nouvelles pour compléter les premières.

Les proportions de glycose dans le sang normal, nous le savons, ne sont pas très-considérables. Chez le chien, elles ne dépassent point à l'état normal 1gr,5 en moyenne pour 1000 dans le sang artériel.

Nous savons déjà par nos expériences sur les vaisseaux des membres et de la tête que le sang veineux s'y montre toujours moins sucré que le sang artériel. Ainsi, dans la veine crurale et l'artère crurale, nous avons trouvé en glycose : pour 1000 grammes de sang :

EXPÉRIENCES.	SANG ARTÉRIEL.	SANG VEINEUX.
1re..........	1gr,51..........	0gr,95
2e..........	1 25..........	0 99
3e..........	1 45..........	0 73
4e..........	1 17..........	0 93

Pour la carotide et la veine jugulaire, nous avons trouvé :

EXPÉRIENCES.	SANG ARTÉRIEL.	SANG VEINEUX.
1re..........	1gr,13..........	0gr,93
2e..........	1 10..........	0 96

Ce n'est donc pas dans les membres ni dans la tête que nous pouvons chercher la source du sucre, car nous voyons que le sang s'appauvrit en traversant ces parties. Cependant il faut bien qu'il y ait un point du système veineux où le liquide circulatoire s'enrichisse en sucre, puisque en arrivant dans le cœur droit, le sang veineux des membres et celui de la tête, tout à l'heure appauvris, se trouvent être redevenus aussi sucrés que le sang artériel.

Tels sont en effet les résultats que nous ont donnés les trois expériences faites comparativement sur le sang du cœur droit et du cœur gauche :

EXPÉRIENCES.	CŒUR DROIT.	SANG ARTÉRIEL.
1re..........	1gr,12..........	1gr,17
2e..........	1 55..........	1 36
3e..........	1 28..........	1 25

On voit par ces chiffres qu'il y a sensiblement égalité dans la quantité de sucre du ventricule droit et du ventricule gauche. Cela prouverait que le sucre ne se détruit pas notablement dans le poumon et qu'il passe à peu près intégralement du cœur droit au cœur gauche.

Nous n'avions en effet parlé jusqu'ici que des sangs artériels et veineux de la grande circulation. Le dosage comparé du sang du cœur droit et du cœur gauche nous

montre déjà les résultats du parallèle entre le sang qui va au poumon et celui qui en revient. — Or, en pénétrant par le deuxième espace intercostal, M. Chauveau est parvenu à ponctionner les gros troncs pulmonaires et à en extraire le sang : dans ces circonstances, il a trouvé sensiblement les mêmes quantités de sucre dans le sang qui vient du poumon et dans celui qui y va ; voici les nombres qu'il a donnés, en les calculant pour 100 de sérum :

Veine pulmonaire.	Artère pulmonaire.
0,073	0,072
0,075	0,071

Nous pourrions donc résumer toutes les recherches précédentes en disant :

1° Le sang, dans le système artériel, garde sensiblement sa teneur en sucre ;

2° Il s'appauvrit en sucre en traversant les membres et la tête dans les capillaires périphériques ; car le sang veineux de ces parties revient moins sucré ;

3° Cependant, quand le sang veineux est revenu au cœur droit, il présente en sucre la même richesse que le sang artériel primitif.

Le sang veineux a donc trouvé, pendant son retour au cœur, une source où il s'est chargé de sucre. Cette source, nous le savons, c'est le *foie* : tandis que dans ous les tissus, dans toutes les glandes, le sang veineux qui sort est plus pauvre en sucre que le sang qui entre ; dans la glande hépatique seule on trouve le contraire, c'est-à-dire une plus grande richesse de cette substance dans les vaisseaux efférents que dans les vaisseaux afférents.

Nous avons vu que la présence constante du sucre dans le foie et dans le sang peut se démontrer dans les états pathologiques aussi bien que dans l'état de santé parfaite. C'est à tort que nous avons émis autrefois l'opinion que le sucre disparaît du sang et du foie dans certains états morbides. Dans des recherches cliniques aussi bien que dans des analyses faites sur des chiens malades et mourants, à la suite de nombreuses vivisections et de suppurations abondantes, nous avons toujours trouvé du sucre dans le sang, depuis que nous avons appris à nous mettre en garde contre toutes les sources d'erreurs et contre les causes de destruction de cette substance. Dans une récente analyse sur un chien mourant, qui succombait à une série de plaies produites par diverses vivisections, nous avons encore trouvé dans le sang général une proportion de sucre de 0,70 pour 1000.

Ce que nous venons de dire du sang est également vrai du foie; cette glande contient toujours du sucre, mais des traces si faibles qu'elles disparaissent rapidement après la mort de l'animal.

Conclusion. — Nous sommes parvenus dès maintenant à établir :

1° La présence constante du sucre dans le sang ; c'est donc par suite de l'imperfection de la chimie physiologique que les traités sur cette matière, même les plus récents, ne donnent pas, dans l'énoncé de leurs analyses, le sucre comme un des éléments constants du sang. Nous espérons que cette lacune sera désormais comblée.

2° Le sucre, comme d'ailleurs toutes les substances

organiques du sang, présente une véritable évolution chimique; il naît dans l'organisme, il y disparaît en y subissant des mutations incessantes. Ce sont ces caractères de mutabilité évolutive qui constituent réellement la chimie biologique, telle que nous l'avons définie dans nos considérations préliminaires.

3° Il nous restera encore deux questions à élucider, au même point de vue critique et expérimental : la genèse du sucre dans le foie, et sa destruction dans les tissus.

ONZIÈME LEÇON

Sommaire : Recherches d'un foyer glycogénique constant. — Découverte de l'existence du sucre dans le foie. — Matière hépatique préexistant au sucre dans le foie. — *Glycogène*. — Étude de quelques considérations de formation du sucre dans le foie. — Autopsie d'un chien nourri de viande; analyse comparée du foie, du rein, de la rate, etc. — Disparition du sucre dans les états morbides.

Messieurs,

Les résultats expérimentaux acquis dans les leçons précédentes nous ont montré que le sang veineux de la tête et celui des membres devaient avoir gagné du sucre durant leur trajet dans la veine cave supérieure ou dans la veine cave inférieure.

Ainsi un premier point se trouve acquis. Le foyer glycogénique se trouve sur le parcours des deux veines caves. Mais il nous faut resserrer encore cet espace déjà resserré et déterminer quel est le point précis de cette régénération du sucre du sang.

La veine cave supérieure, avant de s'aboucher dans le cœur, reçoit, outre le sang des veines de la tête et des membres supérieurs, le sang de la veine azygos et toute la lymphe et le chyle qui viennent se déverser dans les veines sous-clavières. On aurait constaté chez le cheval que la lymphe est plus sucrée que le sang; toutefois la quantité qui arrive par cette voie est relativement trop faible pour augmenter sensiblement la

richesse du sang. C'est ce que démontre l'expérience suivante :

A. — Chez un chien, nous trouvons dans du sang retiré à l'aide d'une sonde de la veine cave supérieure, 0gr,96 de sucre pour 1000.

Le sang de l'artère carotide chez le même animal nous a donné 1gr,15 pour 1000.

B. — Sur un chien jeune et de forte taille en digestion de viande, on met à nu la veine jugulaire droite et l'on prend dans le bout périphérique 25 grammes de sang qui donne au dosage 0gr,91 de sucre pour 1000.

On introduit la sonde dans le bout central de la même veine jugulaire et on la pousse jusque dans la veine cave supérieure, on aspire 25 grammes de sang qu'on dose et l'on obtient 0gr,90 pour 1000.

On pousse ensuite la sonde jusque dans le ventricule droit et le sang noir s'échappe lancé par les contractions cardiaques ; on le dose et l'on obtient 1gr,25 pour 1000.

L'expérience peut donc se résumer dans le tableau suivant :

Veine jugulaire.............	0gr,91
Veine cave supérieure........	0 90
Cœur droit.................	1 25

Il n'y a pas de doute : ce n'est pas dans la veine cave supérieure que la source sucrée vient se déverser.

Soumettons à la même épreuve la veine cave inférieure.

Au niveau du diaphragme, au-dessus de l'abouchement des veines rénales, le sang de cette veine acquiert subitement un accroissement dans la quantité de sucre

qu'il renferme. Voici l'expérience, ainsi que le procédé opératoire qu'il faut mettre en usage :

C. — Sur un chien qui n'avait encore subi aucune opération, on a découvert la veine jugulaire du côté droit, et l'on y a introduit du côté du cœur une sonde de gomme élastique qu'on a poussée par la veine cave, de manière à dépasser le cœur et à parvenir jusque dans la veine cave inférieure. Avec le doigt introduit par une plaie très-étroite pratiquée au flanc droit, on pouvait sentir la sonde et juger exactement sa position.

Les choses ainsi disposées et l'extrémité de la sonde étant poussée jusqu'au-dessous de l'abouchement des veines rénales, on exerça une légère pression avec le doigt sur la veine cave pour empêcher le reflux sanguin de haut en bas et l'on aspira du sang provenant uniquement de la partie située au-dessous des veines rénales.

On retira ensuite la sonde de manière à amener son extrémité au niveau du diaphragme ; on comprima avec le doigt la veine cave entre l'extrémité de la sonde et l'abouchement des veines rénales, et l'on aspira du sang qui ne pouvait alors provenir ni des reins, ni des membres inférieurs, mais seulement des veines hépatiques s'ouvrant au-dessus du point comprimé.

Voici quelle fut la teneur en sucre de ces deux échantillons de sang :

1° Sang de la veine cave inférieure au-dessous des veines rénales $0^{gr},54$ de sucre pour 1000 ;

2° Sang de la veine cave inférieure au-dessus du diaphragme $1^{gr},12$ pour 1000.

Cette expérience a été répétée plusieurs fois avec des résultats analogues.

Ainsi il y a un point dans la veine cave inférieure, vers le diaphragme, où le sucre augmente. Les vaisseaux qui apportent cette substance, ce ne sont pas les veines rénales dont le sang est, au contraire, pauvre en sucre ; ce sont les veines sus-hépatiques qui viennent déboucher au-dessus du diaphragme précisément dans le point où nous avons constaté l'augmentation du sucre.

Cette expérience est capitale dans la question qui nous occupe ; elle nous montre qu'il y a dans le corps une région dans laquelle le sang veineux, au lieu de s'appauvrir en sucre comme dans tous les autres, s'enrichit, au contraire, de cette substance. C'est donc là que doit se trouver la source du sucre qui se répand ensuite dans le torrent sanguin où il se détruit incessamment en même temps qu'il se renouvelle sans cesse. Cette région, c'est la région hépatique. C'est le foie, en un mot, qui est la véritable source où le sang vient incessamment puiser le sucre qui lui est nécessaire pour subvenir aux besoins de la nutrition.

Nous voici arrivés au terme de notre analyse. Il est établi, démontré expérimentalement par des expériences qui jamais n'ont manqué et dont vous avez été tous témoins, il est démontré, dis-je, que le foie est la source physiologique du sucre que l'on trouve dans le sang.

Il y a longtemps, messieurs, que j'ai annoncé ce résultat. Mais je l'avais découvert et établi par une autre

marche expérimentale que celle que je viens de suivre.

C'est cette marche que je vais exposer maintenant ; elle nous servira de vérification surabondante en même temps qu'instructive.

Lorsqu'en 1848 (1) je découvris l'existence du sucre dans le foie, je ne connaissais pas encore le mécanisme de sa formation ; ce n'est que plus tard que je fis cette seconde découverte. Je n'avais alors qu'une seule préoccupation, celle de prouver que le foie formait du sucre et ma démonstration se concentrait dans une seule expérience. Cette expérience consistait à prendre du sang à l'entrée du foie et à la sortie de cet organe, et à faire voir que le premier était dépourvu de matière sucrée, tandis que le second en renfermait de notables quantités. La conclusion directe et inévitable, c'est que le foie avait formé du sucre que le sang avait emporté dans toute l'économie.

Voici comment je pratiquais alors mon expérience. Je prenais un chien nourri de viande, et au début de la digestion, je le sacrifiais par la section du bulbe rachidien ; aussitôt, le cœur battant encore mais les mouvements respiratoires étant arrêtés, je faisais une petite incision à la paroi abdominale ; j'accrochais rapidement avec le doigt indicateur le tronc de la veine porte à l'entrée du foie, je l'attirais vers la plaie et je la liais fortement. Alors j'ouvrais plus largement la cavité abdominale, je voyais la veine porte distendue

(1) Voyez mon *Mémoire sur l'origine du sucre dans l'organisme*. (*Archives générales de médecine*, 1849.)

au-dessous de la ligature et les intestins noirs et gorgés de sang sur lesquels se détachaient des chylifères blancs. J'ouvrais le tronc de la veine porte avec des ciseaux et je recueillais à l'aide d'un tube le sang qui venait du côté des intestins. C'était le sang avant son passage dans le foie. Pour obtenir le sang du foie, j'opérais de deux manières. Tantôt, avant d'ouvrir la poitrine, j'incisais la veine porte au-dessus de la ligature, et je recueillais à l'aide d'un tube le sang qui refluait du tissu même de la glande. Tantôt, au contraire, et c'était le cas le plus habituel, j'ouvrais la poitrine de l'animal et je recueillais le sang dans la veine cave inférieure en plaçant des ligatures au-dessus et au-dessous des veines sus-hépatiques, afin d'avoir autant que possible le sang hépatique.

Or, l'examen comparatif des deux sangs, l'un venant de l'intestin, l'autre venant du tissu hépatique, donne toujours les mêmes résultats. Toujours le sang sortant du foie était fortement sucré, tandis que celui qui vient des intestins pendant la digestion de viande ne l'était pas. Seulement, dans le cas de digestion de matières sucrées ou féculentes, le sang de la veine porte contient du sucre, mais constamment en plus faible proportion que le sang du tissu hépatique.

A cette époque, un grand nombre d'expérimentateurs vérifièrent mes expériences en suivant la même méthode expérimentale. Je rappellerai les résultats généraux de ces recherches concentrés dans les tableaux suivants :

Expériences de Lehmann.

ANIMAUX.	ALIMENTATION.	QUANTITÉ DE SUCRE.	
		SANG DE LA VEINE PORTE A L'ENTRÉE DU FOIE.	SANG DES VEINES HÉPATIQ. A LA SORTIE DU FOIE.
			POUR 100.
Chien.	A jeun depuis deux jours.	0	0gr,764
—	—	—	0 638
—	—	—	0 804
—	Nourri de viande.	—	0 814
—	—	—	0 799
—	—	—	0 945
—	Nourri avec pommes de terres cuites.	Impossible à doser.	0 981
—	—	—	0 854
		POUR 100.	
Cheval.	Nourri avec son, foin, paille.	0gr,055	0 893
—	—	0 0052	0 635

Voyez *Comptes rendus de l'Académie*, t. XL, p. 585, 1855.

Les expériences de C. Schmidt (de Dorpat), de M. Poggiale et de M. Leconte, etc., ont fourni les mêmes résultats.

Expériences de C. Schmidt.

Chien nourri à la viande.	Sucre dans le sang de la veine porte.	Sucre dans le sang des veines hépatiques. pour 100.
»	0	0gr,93
»	0	0 99
A jeun depuis deux jours.......	0	0 51

Voyez *Comptes rendus de l'Académie*, t. XLIX, p. 63.

Expériences de M. Poggiale.

Chien nourri de viande cuite.	Sucre dans le sang de la veine porte.	Sucre dans le sang des veines hépatiques. pour 100.
»	0	0gr,340
»	0	0 152
»	0	0 159

Voyez *Comptes-rendus de l'Académie*, t. XL, p. 801. 1855.

Expériences de M. Leconte.

Chien nourri de viande cuite.	Sucre dans le sang de la veine porte.	Sucre dans le sang des veines hépatiques. pour 100.
»	0	1gr,771
»	0	1 344
De viande crue......	0	4 452

Voyez *Comptes rendus de l'Académie*, t. XL, p. 906.

Tel était l'état de la question lorsque, dans la séance du 24 septembre 1855 (voyez *Comptes rendus*, t. XLI, p. 961), je vins annoncer à l'Académie un fait nouveau. J'avais découvert que le sucre trouvé dans les veines hépatiques se forme dans le foie non par un dédoublement des éléments du sang de la veine porte qui le traverse, comme on avait pu le supposer, mais aux dépens d'une matière préalablement existante dans le tissu hépatique, qui résiste au lavage et qui peut continuer à se transformer en sucre dans le foie de l'animal mort. Dans le même mémoire (voy. p. 469), je fis remarquer immédiatement que ce résultat nouveau devait apporter des corrections dans les dosages du sucre du sang ou du tissu hépatique, dont les chiffres étaient évidemment trop forts. En effet, l'animal ayant été sacrifié quelque temps avant l'expérience, le sucre formé après la mort

était nécessairement venu s'ajouter au sucre existant normalement et en accroître la quantité. Il fallait donc désormais reprendre tous les dosages que j'avais faits antérieurement, ainsi que ceux des autres expérimentateurs, en les pratiquant sur des animaux vivants, et en ayant soin de ne pas apporter de troubles dans la circulation hépatique.

Durant l'année 1857 (voyez *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, t. XLIV, p. 578), je publiai la seconde partie de mon mémoire, et je donnai les propriétés physiques et chimiques de la matière hépatique préexistante au sucre que j'avais signalée deux ans auparavant, mais que j'avais isolée depuis et à laquelle je donnai le nom de *glycogène* ou de *matière glycogène*.

Un de mes anciens élèves, M. le docteur Pavy, de Londres (1), reprit alors mes dernières expériences; mais au lieu de réduire la quantité du sucre hépatique, il se crut autorisé à la supprimer complétement, à la nier ; il prétendit qu'en défalquant la glycose formée après la mort, il ne restait plus rien pour la formation pendant la vie; en un mot, pour lui, le sucre est un produit cadavérique ou pathologique. Je reviendrai plus loin en détail sur cette interprétation erronée que j'examinerai avec beaucoup de détails. Je me borne à dire pour le moment que le meilleur procédé pour obtenir le sang du tissu hépatique est celui que nous avons indiqué pré-

(1) Pavy, *Lettsomian Lectures on certain points connected with Diabetes* (*The Lancet*, 1860). — Id., *On Diabetes*. London, 1862, 2e édition, 1868. — Id., *Skim-milk treatement in diabetes* (*Lancet* et *Brit. med. Journ.* Juin 1873).

cédemment, et qui consiste à introduire une sonde de gomme élastique par la veine jugulaire ou par la veine crurale. On pousse cette sonde à diverses profondeurs, soit de haut en bas, soit de bas en haut et l'on constate toujours que c'est au niveau de l'abouchement des veines sus-hépatiques que le sang veineux renferme le plus de sucre.

La circulation du foie est fort mal connue, et il ne serait pas exact de croire que le sang de la veine porte coule régulièrement et d'une manière continue dans les rameaux de la veine porte comme le ferait le sang artériel. Loin de là, il y a un reflux sanguin incessant, et le sang hépatique peut refluer des veines hépatiques vers la veine porte ou couler de la veine porte vers les veines hépatiques. Il en résulte que la circulation dans la veine porte est en général très-lente, très-paresseuse et subit beaucoup d'oscillations. De plus, il y a toujours un reflux à l'entrée de la veine porte ; c'est pourquoi j'ai pu recueillir par le bout central de la veine rectale du sang de la veine porte, renfermant des traces à peine dosables de sucre, tandis qu'en poussant une petite sonde par la même veine jusqu'à l'entrée du foie dans le tronc de la veine porte, j'aspirais du sang qui provenait réellement du tissu hépatique et en contenait jusqu'à 3 à 4 pour 1000. Je reviendrai d'ailleurs sur ces faits intéressants relatifs à la circulation hépatique à propos des effets de la ligature de la veine porte sur la production du sucre dans le foie.

Je me résume en disant qu'il est démontré expérimentalement que le sang veineux s'enrichit en sucre

en traversant le foie, et cela chez l'animal vivant et dont la circulation n'est point troublée.

Au point où nous sommes parvenus, un grand pas a été fait, mais tout n'est point fini. Nous savons que le foie est la source de la glycose, élément indispensable à la constitution normale du sang et dont l'exagération est le phénomène pathognomonique du diabète.

C'est là un résultat très-important, sans doute, mais il a besoin d'être complété. Nous connaissons le foyer de production de la matière sucrée, nous savons encore en quels points a lieu sa destruction. Ce n'est pas tout; il ne s'agit pas seulement de résoudre ces premiers problèmes : il faut résoudre les derniers problèmes.

Il faut nous demander comment le sucre se forme dans le foie; par quel mécanisme il se détruit ailleurs; à quoi il sert.

Avant d'avoir répondu à ces questions, nous n'aurons pas une intelligence complète de la fonction glycogénique : nous ne serons pas arrivés à la limite de nos recherches. Elle existe pourtant cette limite. Mais nous n'y sommes point encore parvenus; chaque problème résolu en fait surgir beaucoup d'autres à résoudre, a dit Priestley. Ainsi de problème en problème, on descend toujours plus avant, jusqu'à ce qu'on soit parvenu au phénomène primitif où il faut s'arrêter. Il y a certainement, dans le foie, une raison, une condition physico-chimique qui fait que le sucre s'y produit, une raison qui fait que le sucre se détruit dans les tissus, et que sa formation et sa destruction sont nécessaires à la nutrition générale; eh bien, il nous faut descendre

jusqu'à ce dernier degré. constatons seulement que le point de départ de ces nouvelles recherches, l'origine du sucre du sang dans le foie, est établi sur des expériences qui ont présenté la plus grande netteté et la plus complète concordance. Le fait est donc hors de conteste.

On ne pourrait élever contre cette conclusion rigoureuse aucune objection valable, à moins qu'on ne veuille ressusciter cet ancien et mauvais argument qui consiste à repousser l'application à l'homme des résultats obtenus sur les animaux. Nos expériences, en effet, ne peuvent que très-rarement porter sur l'homme malade et plus rarement encore sur l'homme sain : c'est pourquoi nous opérons sur les animaux, chien, lapin, mouton, cheval, dont l'organisation se rapproche le plus de la nôtre. D'une façon générale, nous savons que les faits physiologiques s'accomplissent de la même manière et par les mêmes mécanismes chez les mammifères et chez l'homme. La vérification mille fois faite ne peut laisser aucun doute sur ce point. Lorsque les conditions d'un phénomène sont exactement déterminées, il ne s'agit plus que de savoir si elles sont réalisées chez l'homme comme chez l'animal. S'il en est ainsi, la conséquence sera la même. Les influences de détail sont faciles à apprécier : on sait dans quelle mesure et de quelle façon elles peuvent modifier le résultat.

Cette considération d'ordre général nous paraît suffire et légitimer l'extension que nous faisons à l'homme des faits que nous venons de découvrir grâce aux vivisections sur les animaux. Cependant nous ne nous

contenterons pas de cette analogie, et comme preuve surabondante nous citerons, toutes les fois que nous en aurons l'occasion, les vérifications qu'il nous a été donné d'obtenir par la recherche directe sur l'organisme humain.

Nous pouvons déjà dire par anticipation que chez l'homme, comme chez les animaux, le foie produit normalement du sucre qui est versé dans la circulation. Cette production ne doit s'arrêter jamais dans l'état normal, et seulement aux approches de la mort elle s'épuise et cesse. Dans le cas d'inanition prolongée, le sucre diminue graduellement, et lorsqu'il n'existe plus qu'à l'état de traces, la vie est bien près de s'éteindre.

C'est en examinant successivement les différents sangs des organes que nous sommes arrivés à localiser dans le foie la production de la glycose. En examinant le foie lui-même et son tissu, nous allons obtenir une confirmation du même fait. Nous donnerons ainsi la démonstration de notre proposition par deux voies différentes, et cet accord nous prouvera que nous sommes parvenus à la vérité.

Après cette étude nous aborderons la question de savoir comment le foie produit le sucre.

En nous livrant à cette nouvelle recherche, nous ne nous écartons en aucune façon de notre objet : l'étude du diabète.

Vous n'avez pas perdu de vue, en effet, l'enchaînement logique des idées qui nous ont conduits au point où nous sommes arrivés. Il s'agit de connaître le mécanisme intime de la maladie diabétique, seul moyen rationnel de

la comprendre, et plus tard, de nous en rendre maîtres. Son signe pathognomonique, c'est la présence du sucre dans les urines. Celle-ci est la conséquence de l'existence du sucre dans le sang ou plutôt de sa surabondance, car le sucre existe normalement dans le liquide sanguin. Quelles sont les conditions qui président à cette exagération de production? Pour le savoir, nous avons d'abord cherché le lieu de la production normale du sucre. C'est le foie. Maintenant que nous sommes au foyer du phénomène de la formation du sucre, nous devons y rechercher son mécanisme.

L'explication du phénomène morbide est intimement liée à celle du phénomène normal. Il se trouve qu'en faisant de la pathologie ou de la pathogénie, comme vous voudrez, nous faisons en même temps de la physiologie. C'est là une circonstance inévitable. L'enchaînement de la physiologie et de la pathologie est naturel et nécessaire : c'est leur distinction et leur séparation qui est une subtilité artificielle. Nous l'avons dit en commençant ce cours : nous avons insisté sur l'identité du problème pathologique et du problème physiologique. Nous voyons ici une nouvelle confirmation, entre mille, de notre manière de voir.

Puisque le sang qui sort du foie pendant la vie est le plus riche en sucre, voyons donc si le tissu de l'organe contient lui-même plus de sucre que les autres tissus.

Nous allons faire l'autopsie devant vous d'un chien nourri de viande et sacrifié depuis vingt-quatre heures.

Voici un morceau de foie extrait du corps de l'animal. Nous le divisons en fragments de petit volume,

puis nous l'écrasons. On pourrait se contenter pour cela de le piler dans le mortier ordinaire, comme nous le faisions jusqu'ici. Mais pour opérer plus rapidement, nous emploierons une machine un peu plus commode, qui est d'un usage ordinaire depuis que les médecin ont pris l'habitude de prescrire la viande crue à certains malades.

La pulpe obtenue par le broiement du foie à l'aide de cette machine est mélangée à de l'eau dans laquelle on la fait chauffer et bouillir quelque temps avant de filtrer. On ajoute aussi une certaine quantité de charbon animal qui s'emparera des matières colorantes et fournira ainsi à la filtration une liqueur incolore, condition favorable à l'emploi des réactifs cupriques.

Nous voyons, en agissant ainsi, que le liquide qui passe au filtre est décoloré, mais blanchâtre et opalin. Remarquons dès à présent ce fait. Il aura son explication plus tard, et il nous fournira un renseignement dont l'importance est considérable.

Le réactif de Barreswill ou de Fehling fournit une démonstration immédiate et évidente de la présence du sucre. La décoloration du liquide, l'apparition d'un abondant précipité rouge, nous prouvent que la glycose existe en proportions énormes. Ce sucre fermente rapidement, dévie à droite le rayon polarisé : il donne avec les alcalis une coloration brune. C'est bien la glycose ordinaire, c'est bien là le sucre de diabète dont nous constatons ici les caractères.

Le fait est donc très-net. Le foie renferme une grande quantité de glycose chez les animaux sacrifiés

en état de santé. Ce résultat est indépendant de la nature de l'alimentation. Le chien sur lequel nous venons de le constater avait été, ainsi que je vous l'ai dit, nourri de viande. Nous allons opérer actuellement sur le foie d'un lapin qui avait été soumis à un régime purement végétal. Le fait sera aussi évident, et en effet vous voyez que la décoction opaline du foie de lapin nous donne les mêmes résultats que chez le chien.

J'ajouterai que cette quantité énorme de glycose se constate dans le foie à l'exclusion des autres organes du corps. Nous faisons, en effet, cuire les reins, la rate, le poumon, le cerveau, les muscles du chien et du lapin dont le foie est si sucré, et vous pouvez voir que les décoctions de ces organes, que nous avons traités de la même manière, ne donnent aucun caractère évident de la présence du sucre.

Vous pouvez examiner tous les organes des animaux de boucherie : vous trouverez toujours du sucre en abondance dans le tissu hépatique, et pas d'une manière sensible dans les autres organes ni dans la viande proprement dite.

Je reviendrai ici, à propos de la constatation du sucre dans le tissu du foie, sur des recommandations que je vous ai déjà faites à propos de la recherche du sucre dans le sang. En effet, les conditions de l'expérience ne sont pas indifférentes. Si l'on n'était prévenu, on pourrait quelquefois éprouver un insuccès dont il faut bien reconnaître la cause. Il est donc utile d'indiquer que l'épreuve doit porter sur le foie frais d'un animal sacrifié en état de santé. Une des conséquences de beaucoup

de maladies est de faire disparaître après la mort le sucre du tissu du foie comme du liquide sanguin.

C'est pour cela que les recherches faites sur le foie des sujets morts dans les hôpitaux sont le plus souvent négatives. On examine après vingt-quatre ou quarante-huit heures le foie d'un homme chez qui le sucre a diminué graduellement dans les derniers moments et a disparu à l'instant de la mort. Au contraire, si l'on pratique l'examen, comme il m'a été donné de le faire, dans le cas de mort violente, le sucre se manifeste avec la plus grande évidence. J'ai pratiqué l'essai sur treize ou quatorze suppliciés. J'ai examiné plusieurs suicidés sains ou malades et j'ai reconnu des quantités de sucre considérables. J'ai depuis plus de vingt ans établi tous ces faits (1).

Nous retrouvons ainsi dans le foyer même de la production glycogénique le phénomène que nous connaissions déjà pour le sang, c'est-à-dire la diminution ou l'augmentation de la matière sucrée dans le cas de maladie. La fonction glycogénique du foie est atteinte d'une façon plus ou moins profonde dans l'état pathologique, et cette altération se traduit par des modifications dans la proportion de glycose dans le liquide sanguin lui-même, aussi bien que dans le tissu hépatique.

Si donc on trouve un foie dépourvu de sucre, on peut affirmer qu'il provient d'un homme ou d'un animal malades.

Voici par exemple le foie d'un chien mort hier à

(1) Voyez ma thèse de doctorat ès sciences : *Nouvelle fonction du foie*. Thèses de la Faculté des sciences de Paris, 1853.

la suite d'une violente péritonite ; le tissu hépatique traité comme précédemment ne donne, avec le liquide de Fehling, aucune trace de réduction, preuve qu'il ne renferme pas de glycose. Je vous ferai en outre remarquer ce point important, c'est que la décoction de ce foie, au lieu d'être blanchâtre et opaline, est au contraire parfaitement limpide et transparente. Je vous fais remarquer ce caractère sur lequel nous aurons plus tard occasion de revenir.

Je ne saurais assez insister d'une part sur ces conditions d'arrêt de la fonction glycogénique dans les foies malades, et d'autre part sur la rapide destruction du sucre normalement formé. Nous voyons quelquefois, dans des relevés de nécropsie, signaler ce fait qu'il a été impossible de retrouver le sucre dans le foie. Récemment encore, à propos d'une observation de pancréatite suppurée, l'auteur d'un travail communiqué à l'Institut entrevoit dans la physiologie pathologique du diabète toute une série de problèmes obscurs, et cela uniquement parce qu'il n'a pas retrouvé dans le foie d'un malade, dont l'autopsie était faite au moins vingt-quatre heures après la mort, le sucre qu'on avait constaté si abondamment dans l'urine (520 grammes par jour). Il y a là, vous le savez, des conditions d'examen cadavérique dont il ne faut pas oublier de tenir compe, absolument comme nous tenons compte des conditions expérimentales que présentent les animaux. Il est fâcheux que l'oubli de ces conditions expose parfois l'étude d'une question à être encombrée de matériaux inutiles; c'est pour cela que nous revenons sans cesse sur les con-

ditions de discipline expérimentale, aussi bien pour une vivisection que pour une autopsie.

En résumé, le résultat nouveau sur lequel j'ai voulu aujourd'hui appeler votre attention, c'est que le tissu du foie renferme constamment du sucre chez l'homme et les animaux sacrifiés en état de santé. L'absence du sucre est un caractère morbide, un état de maladie. Ce rapprochement est important à faire au point de vue du sujet qui nous occupe, et relativement aux idées qu'on se fait du diabète. Dans cette maladie, en effet, les médecins considèrent que la présence du sucre est liée à l'état pathologique, tandis que la physiologie nous montre que c'est précisément le contraire. La présence du sucre est l'indice de l'état normal, de l'état de santé; l'absence du sucre est le caractère morbide par excellence. Vous voyez donc, messieurs, par cet exemple, ce que valent ces distinctions qu'on cherche perpétuellement à établir entre l'état pathologique et l'état physiologique. Il vous prouve que ces distinctions n'existent réellement pas dans le sens où l'on veut les entendre. Il n'y a jamais au fond que des phénomènes physiologiques, dont il faut chercher à connaître les conditions variées à l'infini.

DOUZIÈME LEÇON

Sommaire : Comment se produit le sucre dans le foie? — Diverses hypothèses. — Expérience du foie lavé. — Décoction émulsive du foie. — Précipitation de la matière glycogène. — Composition chimique de la matière glycogène. — Ses dérivés : *Xyloïdine animale*. — Sa transformation. — Diastase animale. — Théorie de la glycogénie hépatique. — Deux phases : acte chimique, acte physiologique ou vital. — Influence de l'alimentation sur la formation de matière glycogène dans le foie. — Le foie emmagasine-t-il les substances sucrées? — Nouvelles expériences de ligature de la veine porte. — Dans le foie le sucre ingéré se transforme-t-il en glycogène?

Messieurs,

Nous allons entreprendre la solution de la question capitale que nous devons nous poser au point où nous en sommes arrivés dans l'étude de la glycémie et de l'origine hépatique du sucre du sang :

Comment se produit le sucre dans le foie?

Diverses hypothèses ont été proposées successivement. L'explication que j'ai fait connaître en 1855, et que l'expérience a définitivement vérifiée, a servi de base à la théorie véritable.

La première hypothèse que nous ayons à signaler ici par ordre chronologique est l'hypothèse de C. Schmidt (de Dorpat), qui admit que le sucre se forme dans l'organisme par suite du dédoublement des matières grasses.

Ensuite vint l'hypothèse due au chimiste physiolo-

giste Lehmann (1). Lehmann, en répétant mes expériences sur le sang du foie, avait remarqué ce fait, que le sang qui se charge de sucre en traversant le foie s'appauvrit en même temps de fibrine. Le sang de la veine porte contient moins de sucre et plus de fibrine que le sang des veines hépatiques. Lehmann en conclut qu'il y avait une corrélation intime entre ces deux phénomènes, et que c'était aux dépens de la fibrine que se formait la matière sucrée dans le foie.

M. Frerichs, qui s'est beaucoup occupé des fonctions du foie et de ses maladies, modifia un peu l'explication de Lehmann tout en conservant ce qu'elle avait d'essentiel, à savoir la formation du sucre aux dépens des matières albuminoïdes. Le dédoublement de ces substances protéiques donnait naissance, selon l'auteur que nous citons ici, à de la glycose et de l'urée. Il donna même une formule hypothétique de cette réaction.

Je prouvai bientôt que toutes ces hypothèses ne répondaient pas à la réalité. J'arrivai, en effet, après quelques tâtonnements, à découvrir le mécanisme véritable de la formation du sucre dans le foie, et je vis que cette matière ne se produisait pas directement par le dédoublement d'un principe du sang, mais aux dépens d'une matière préexistante dans le foie, d'une véritable matière amylacée, le *glycogène*. Je montrai, en outre, que l'opération se fait en deux temps : d'abord production de la matière *glycogène*, secondement. transformation de celle-ci en matière sucrée (2).

(1) Lehmann. *Arch. für physiol. Heilkunde*, 1848.

(2) Voyez *Sur le mécanisme physiologique de la formation du sucre*

Voici par quelle série d'épreuves et de raisonnements je parvins à ce résultat.

Un premier fait avait attiré mon attention. En faisant des dosages du sucre contenu dans le tissu hépatique, je trouvais les plus grandes variations. J'observai que suivant le délai qui s'était écoulé depuis la mort de l'animal, les quantités de sucre variaient notablement dans l'organe hépathique. J'en trouvais davantage en opérant un certain temps après la cessation de la vie que lorsque j'opérais immédiatement. Il semblait qu'il se formât du sucre après la mort et que j'eusse affaire à un phénomène de production sucrée *post mortem.*

Pour lever les doutes je fis alors une expérience décisive. Je pris le foie d'un animal qui venait d'être sacrifié. Je lavai son tissu avec soin ; j'enlevai par une injection d'eau prolongée pratiquée dans la veine porte tout le sucre qu'il pouvait contenir. Le réactif cupro-potassique me permettait de constater que j'avais bien réussi à débarrasser complétement le tissu hépatique de tout son sucre. En répétant la recherche quelque temps après, je voyais le sucre reparaître dans le foie, et cela en proportion considérable.

Le sucre ne se produit donc pas dans les vaisseaux sanguins par une transformation d'un des éléments du sang, mais dans l'organe hépatique même, aux dépens d'une matière fixée dans l'intimité de son tissu. Les expériences que je viens de citer ne pouvaient s'interpréter autrement : elles renversaient les théories que

dans le foie (*Comptes rendus de l'Académie*, t. XLI, p. 461 et t. XLIV, p. 578.)

Schmidt, Lehmann et Frerichs avaient proposées pour expliquer la formation du sucre hépatique.

Mais quel était cet élément contenu dans le tissu hépatique qui produisait le sucre? Cet élément que je cherchais était évidemment insoluble dans l'eau, puisque la production de sucre, la *glycogenèse*, avait encore lieu dans le foie après un lavage, une irrigation prolongée de l'organe. C'est là tout ce que m'apprenait l'expérience *du foie lavé;* pour aller plus loin, je devais extraire cette matière afin de l'isoler et d'en connaître exactement la nature.

Quelles substances insolubles sont susceptibles de fournir la glycose? Parmi elles se trouve l'amidon; mais certaines idées régnantes me détournèrent d'abord de cette hypothèse. On croyait que les matières amylacées sont essentiellement caractéristiques du règne végétal, et sont absolument étrangères aux organismes animaux. Je pensai donc que ce pouvait être quelque corps nouveau, quelque glycoside, analogue à l'amygdaline, par exemple, qui est susceptible de donner par dédoublement divers produits parmi lesquels se trouve la glycose. M. Berthelot, que je consultai, se ralliait à cette opinion.

Ce n'est qu'après avoir fait pendant très-longtemps des tentatives infructueuses pour isoler cette matière inconnue, que je dirigeai mes regards d'un autre côté, et que mes efforts furent couronnés de succès. J'avais remarqué déjà depuis longtemps ce fait que la décoction filtrée du foie, au lieu d'être absolument transparente, présente le plus souvent une teinte opaline très-marquée.

J'avais même appelé cette substance : la *matière émulsive* du foie (1).

La décoction émulsive du foie traitée par l'alcool me fournit un précipité abondant ; c'était la matière *glycogène*. Cette matière analysée, étudiée à part, se trouve, comme nous le verrons, être tout à fait analogue aux amylacés, à la fécule, à l'amidon hydraté, à l'empois.

Voici le procédé que j'ai donné pour préparer la matière glycogène du foie : on choisit le foie d'un animal en santé, on l'extrait du corps, on le divise en fragments que l'on jette dans l'eau bouillante. La matière est ensuite écrasée dans un mortier avec du noir animal destiné à décolorer la liqueur et à précipiter les matières albuminoïdes. Une nouvelle coction de quelques minutes, et la filtration de la bouillie noirâtre, fournissent un liquide opalin blanchâtre floconneux, contenant la matière brute que l'alcool permet de recueillir.

J'ai observé que la matière glycogène était plus abondante chez les petits animaux où le foie à une trame moins résistante. C'est ainsi, par exemple, que la proportion de glycogène est au moins trois fois plus grande chez le lapin que chez le cheval.

Si l'on voulait obtenir cette substance absolument pure, il faudrait la débarrasser du sucre qu'elle renferme par des lavages à l'alcool ; des matières albuminoïdes par la potasse ; du carbonate de potasse par l'acide acétique. Enfin un dernier lavage à l'alcool isolerait le *glycogène pur*.

(1) Voyez *Leçons de physiologie expérimentale au Collège de France*, 1re Leç., 1855, et p. 145, 157.

Un autre procédé pour précipiter la matière glycogène pure, consiste à précipiter de sa solution les matières albuminoïdes par l'iodure double de potassium et de mercure. On précipite ensuite la matière glycogène qui reste dans le liquide par l'alcool, ainsi qu'il a été dit.

J'ai vu que la matière glycogène est précipitée à l'état de grande pureté par l'acide acétique cristallisable ; seulement, l'acide agit sur la matière glycogène et la rend comme gommeuse et difficile à dessécher.

Cette substance glycogène étant une fois isolée, il a été possible de la caractériser chimiquement et d'en étudier les propriétés.

Le résultat de cette étude a été que le glycogène est tellement analogue à l'amidon qu'il mérite véritablement la dénomination d'amidon animal.

La composition élémentaire est la même. Le glycogène analysé par M. Pelouze n'a pas donné de traces d'azote et sa teneur en carbone, hydrogène et oxygène, est exprimée par la formule de l'amidon végétal $C^{12}H^{10}O^{10}+2HO$. Dans la série des composés glyciques, le glycogène occuperait une place intermédiaire entre la dextrine et le sucre.

Cellulose....................	$C^{12}H^{10}O^{10}$
Amidon....................	$C^{12}H^{10}O^{10}$
Dextrine....................	$C^{12}H^{10}O^{10}+Aq$
Glycogène..................	$C^{12}H^{10}O^{10}+2HO$
Sucre de canne..............	$C^{12}H^{11}O^{11}$
Glycose....................	$C^{12}H^{12}O^{12}$

L'action de l'acide azotique concentré dévoile de nouvelles analogies. Avec l'amidon, on obtient une sub-

stance explosible, le *pyroxame* ou *xyloïdine* $C^{12}H^9O^9AzO^5$ ou $\left.\begin{matrix}C^{12}H^9\\AzO^4\end{matrix}\right| O^{10}$ congénère du coton-poudre. Avec le glycogène, M. Pelouze a obtenu une *xyloïdine* animale ayant les mêmes caractères.

Une réaction caractéristique de l'amidon est celle qui se manifeste en présence de l'iode, et qui dans les analyses sert à reconnaître l'une des substances à l'aide de l'autre, il se produit une coloration bleue intense, lors même que la proportion d'iode est très-faible ; il suffit d'un cinq-centième de milligramme d'iode pour que la teinte soit appréciable.

La dextrine, qui est une matière soluble, isomère avec l'amidon, présente sous l'influence de l'iode une réaction un peu différente, suivant son mode de préparation. La teinte varie du violet au rouge.

Or, le glycogène, traité par l'iode, donne une coloration violette qui est intermédiaire entre le bleu de l'amidon et le rouge de la dextrine obtenue par l'acide sulfurique.

Les analogies chimiques ne sont pas les seules à signaler ici : la ressemblance se poursuit jusque dans certains caractères physiques.

Mais le point le plus intéressant de l'histoire des matières amylacées est relatif à leur transformation en matières sucrées. On sait que l'amidon insoluble peut, sous l'influence de certains agents artificiels ou naturels, se changer en *dextrine*, substance isomérique avec l'amidon, mais soluble, puis enfin, en glycose $C^{12}H^{12}O^{12}$ par une hydratation plus complète. Les agents artificiels

sont les acides énergiques azotique, sulfurique chlorhydrique, la vapeur d'eau surchauffée; enfin un agent naturel, la *diastase végétale*, découvert par Payen et Persoz en 1840, matière regardée comme albuminoïde, capable de transformer environ deux mille fois son poids d'amidon en dextrine puis en glycose. Un autre agent naturel, tout à fait analogue au précédent, se rencontre dans les liquides du tube digestif, salive, suc pancréatique : on l'a appelé *diastase animale*. Ce diastases appartiennent au groupe des ferments solubles : l'opération qu'ils accomplissent est une fermentation : leur caractère général est d'être des substances albuminoïdes et de pouvoir se redissoudre dans l'eau après avoir été précipités dans l'alcool.

Le glycogène peut subir la même espèce de transformation que les matières amylacées végétales. Le suc pancréatique, la salive, font passer le glycogène à l'état de dextrine, puis de glycose. Il nous suffit, comme vous le voyez, de mêler une partie d'une infusion pancréatique à cette décoction opaline de glycogène pour voir la liqueur devenue limpide. Le réactif de Barreswill manifeste alors la présence du sucre par la production de l'oxydule cuivrique.

Cette transformation du glycogène en glycose nous intéresse au plus haut degré, car nous allons voir qu'elle explique précisément la production du sucre dans le foie.

Pour résumer tout ce qui précède, nous dirons que le glycogène est une espèce d'amidon animal, ayant les

propriétés et les caractères de l'amidon végétal, mais possédant en général moins de stabilité.

Le rôle physiologique est le même pour cet amidon animal et pour l'amidon végétal. C'est une réserve qui ne peut être directement utilisée sous sa forme actuelle, et qui doit être préalablement changée en sucre pour participer au mouvement de la nutrition. Le temps pendant lequel la matière amylacée attend sa transformation est différent dans les deux règnes, plus long dans les végétaux où la fécule s'amasse souvent une année avant d'être utilisée, plus court dans les animaux où le glycogène n'attend parfois sa mise en œuvre que pendant quelques instants ou quelques heures. De là une stabilité plus grande de l'amidon végétal, une fixité moindre de l'amidon animal.

La production du sucre dans le foie se trouve ainsi éclairée du jour le plus vif par les faits que nous venons d'exposer.

La matière glycogène existe dans le foie en grande quantité. C'est elle qui donne à la décoction filtrée du tissu hépatique l'opalinité qu'elle présente. Et la preuve qu'il en est bien ainsi, c'est que l'opalinité disparaît si nous venons à ajouter quelque goutte d'un ferment diastasique capable de changer l'amidon en sucre. Dans le foie, il existe un ferment de cette nature, le ferment hépatique qui, à chaque instant, fait passer à l'état de glycose une partie du glycogène formé au sein des tissus de la glande. Ce n'est donc point une force particulière à l'animal qui change le glycogène en sucre, ce n'est point « une force vitale hépatique » ; c'est un phéno-

mène d'ordre purement chimique qui a lieu pendant la vie et après la mort.

L'agent ou ferment glycosique hépatique peut être obtenu comme tous les autres ferments par dissolution dans l'eau, puis précipitation par l'alcool. Le froid ralentit son action. L'eau bouillante le coagule, et c'est pour obtenir ce résultat et pour le réduire à l'impuissance qu'on saisit par l'eau bouillante le tissu du foie d'où l'on veut retirer le glycogène. Si l'on n'agissait pas ainsi, une partie du glycogène se transformerait en sucre pendant l'échauffement graduel de l'eau, et l'on n'en retrouverait plus les quantités normales.

En résumé, la formation du sucre dans le foie s'accomplit en deux actes : un acte que nous appellerons pour le moment *vital*, c'est-à-dire subordonné à l'influence de la vie, parce que nous ne pouvons pas encore le réaliser en dehors de l'organisme, c'est la production, la sécrétion de la matière glycogène dans le foie ; un acte *chimique* qui correspond à ce que nous avons vu se passer dans le foie lavé, qui s'accomplit cependant dans l'organisme vivant, aussi bien qu'en dehors de lui après la mort.

En d'autres termes :

L'acte *chimique*, c'est la transformation du glycogène en sucre.

L'acte *vital*, c'est la production du glycogène au sein du tissu vivant.

A un point de vue plus général, on peut dire que ces deux actes sont inverses l'un de l'autre. L'un, la production du glycogène, est un phénomène de syn-

thèse organique ; l'autre, la production du sucre, est un phénomène de destruction ou de désorganisation. Je ferai remarquer que ces deux caractères opposés se rencontrent dans tous les actes de la vie, de quelque nature qu'ils soient (1).

Ainsi la formation du sucre a pour condition préalable la production, la sécrétion du glycogène. C'est donc ce dernier phénomène qui s'impose actuellement à notre étude.

Quelles influences régissent la production du glycogène ? Comment cette substance se forme-t-elle ?

Ces questions présentent des difficultés particulières qui ont empêché jusqu'à présent d'en obtenir la solution complète. On possède toutefois un certain nombre de résultats dont la connaissance est un acheminement vers la théorie définitive.

J'ai cherché depuis longtemps si l'alimentation avait une influence déterminée sur la formation de glycogène dans le foie.

S'il eût été possible de faire disparaître complétement, à un moment donné, la matière du tissu hépatique, l'expérience aurait été facile et la solution du problème serait considérablement simplifiée. En variant les régimes qu'on imposerait à un animal et en analysant dans chaque alimentation le sang et le tissu hépatiques, on pourrait obtenir des renseignements précis, catégoriques, et être mis sur la voie des sources du glycogène. Malheureusement il n'en est pas ainsi. Les expériences

(1) Voyez mes *Leçons sur la chaleur animale*, p. 350. Paris, 1875; et mon Cours du Muséum (*Revue scientifique*, 1874).

ne peuvent donner que le sens général du phénomène mais non fournir des résultats absolus.

Et d'abord, si l'on soumet un animal à une abstinence prolongée, le glycogène persiste toujours. La quantité seule est sujette à variation : elle diminue d'autant plus que l'animal est resté plus longtemps sans nourriture, qu'il est plus jeune ou qu'il est plus maigre : chez les animaux très-gras ou très-vieux la diminution est moins rapide.

J'ai eu recours, lorsqu'il s'est agi de pousser plus profondément l'investigation, à un procédé qui paraît rigoureux en théorie, mais qui présente de grands inconvénients pratiques. Chez un animal à jeun depuis plusieurs jours, chez le chien, par exemple, dont le foie comprend plusieurs lobes, j'enlevais un lobe en faisant une ligature en masse à sa base; j'isolais et je dosais la matière glycogène de ce lobe. J'ingérais alors dans l'estomac de l'animal une substance alimentaire particulière, telle que sucre, graisse, gélatine, et enlevant ensuite, au bout de deux ou trois heures, par exemple, un autre lobe du foie, j'examinais comparativement la quantité de matière glycogène. Mais dans cette manière d'opérer, il n'est pas possible d'affirmer que sauf la nature de l'alimentation toutes les autres conditions sont identiques d'une expérience à l'autre. L'opération avait créé un trouble dont l'influence sur la production du glycogène est trop considérable pour être négligée.

Je dois dire que dans les essais que j'ai faits de cette manière, j'ai plusieurs fois constaté une augmentation

de matière glycogène chez des chiens, dans l'estomac desquels j'avais ingéré de la gélatine.

Il convient encore mieux, je le reconnais, de prendre des animaux aussi comparables que possible, des jeunes mammifères (chiens, lapins, cobayes), de la même taille et de la même portée ; des oiseaux (pigeons, moineaux) de même taille, de même âge et de la même couvée ; de laisser ces animaux soumis à l'abstinence pendant le même temps, après quoi on les nourrit avec des aliments de natures diverses. Il faut encore avoir soin de ne pas donner aux animaux un genre d'alimentation qui leur soit trop antipathique ou trop en désaccord avec leurs instincts ou la conformation de leurs organes digestifs. Car si les phénomènes digestifs étaient troublés dans leurs conditions, ce trouble retentirait nécessairement sur la formation du glycogène dans le foie.

Si dans les expériences que j'ai faites à ce propos les comparaisons rigoureuses ne sont pas possibles, néanmoins la concordance des résultats, ainsi que je le disais, a jeté la lumière sur le sens général du phénomène. Par exemple, j'ai constaté que la décoction du foie est plus louche, plus chargée de flocons opalins et de matière glycogène, lorsqu'on nourrit l'animal avec des matières féculentes ou sucrées.

J'avais déjà fait cette observation en 1855, bien avant d'avoir découvert la matière glycogène. Voici ce que je disais dans une leçon du 13 janvier 1855 dont le sujet était *l'influence de l'alimentation sur la production du sucre dans le foie :*

« La décoction du tissu hépatique chez un animal nourri de matières féculentes et sucrées présente toujours une apparence lactescente émulsive. Deux chiens ont été nourris, pendant trois jours, l'un exclusivement avec de la chair musculaire cuite de mouton, l'autre avec des matières féculentes (pommes de terre). Les décoctions hépatiques chez les deux chiens réduisent également le réactif cupro-potassique. Le dosage donne 1gr,25 pour 100 dans le foie chez le premier chien; et 1gr,88 chez le second. Mais tandis que la décoction du foie du chien à la viande est légèrement opaline, celle de l'animal nourri avec des féculents a, au contraire, tout à fait une apparence laiteuse et émulsive qui fait penser à une matière particulière qui existe en plus dans ce liquide... »

« Ainsi l'alimentation féculente, apportant au foie du sucre venu de l'extérieur, n'en donne pas davantage dans le tissu de cet organe, mais elle fait apparaître une matière nouvelle restant en suspension dans la décoction... »

« A l'état physiologique, on doit considérer le foie comme un organe destiné pour ainsi dire à établir un certain équilibre dans la constitution du sang. En effet, si vous examinez le sang des animaux dont l'alimentation est si différente, les uns se nourrissant de matières végétales, les autres de matières animales, et si vous analysez leur sang, dans le cœur par exemple, vous trouverez chez tous une composition à peu près identique de ce liquide vivant. » (Voyez *Leçons de physio-*

logie expérimentale au Collége de France, t. I, p. 142-147.) 1855.

L'alimentation féculente n'a donc pas une influence bien marquée sur la production du sucre. Les proportions de cette substance, qu'on trouve dans le sang, varient d'une manière presque insensible. La quantité de glycogène, au contraire, est notablement augmentée dans le foie; la décoction du tissu hépatique est tout à fait blanche et laiteuse.

Le foie paraît arrêter les substances sucrées, les empêcher de se verser brusquement dans le sang; il semble les emmagasiner dans son tissu pour en régler la distribution. A ce point de vue, on peut dire que cette glande a un rôle dans la digestion : elle sert de barrière entre les aliments et le sang.

Ainsi, le glycogène paraît être en relation avec les aliments amylacés ou mieux avec le sucre, puisque c'est sous forme de sucre que ces aliments sortent de l'intestin pour pénétrer dans les vaisseaux d'absorption. Dès lors, on est fondé à se demander si la transformation du sucre en glycogène est possible, si elle contribue réellement à la création de la réserve de cette matière qui existe dans le foie.

Nous connaissons la transformation inverse à celle-là.

Nous savons que l'amidon animal, comme l'amidon végétal, passe par suite d'une série de métamorphoses à l'état de glycoses. Ces phénomènes, par lesquels l'amidon se détruit, ne présentent aucune obscurité ; nous les réalisons à volonté.

Il est loin d'en être de même pour les phénomènes opposés. Nous pouvons les soupçonner, mais nous n'avons pas de preuves directes de leur réalité, encore moins sommes-nous maîtres de les reproduire.

Un certain nombre de faits rendraient probable cette métamorphose ascendante chez les végétaux. Il semble que dans quelques circonstances le sucre devienne amidon. Le passage de l'amidon au sucre et aux produits de combustion de cette dernière substance est, physiologiquement parlant, un phénomène de destruction, de désorganisation, qui aboutit en fin de compte à la minéralisation. La métamorphose inverse, qui conduirait du sucre à l'amidon, à la cellulose, serait un fait d'organisation, un acte de complication, un changement ascendant, que la synthèse chimique n'a pas encore su reproduire, mais que la nature paraît avoir réalisé dans la végétation. On trouve des graines, des haricots, des petits pois qui, riches en sucre dans les premiers temps de leur formation, deviennent brusquement féculents, la disparition du sucre coïncidant avec l'apparition de la fécule.

La même modification ne se produirait-elle point chez les animaux? C'est une question qui mérite examen. Il y a quelques années, avant mes travaux, cette question n'eût pas fait l'ombre d'un doute; elle eût été résolue négativement. Il régnait alors, relativement au rôle des végétaux et des animaux, certaines idées trop arrêtées et trop absolues. On accordait au règne végétal la faculté d'organisation, la reconstitution des corps compliqués; au règne animal était réservé, croyait-on, la désorga-

nisation des principes élaborés par les plantes, leur destruction, leur combustion. Le partage des rôles était ainsi bien tranché ; les métamorphoses ascendantes appartenaient aux plantes, les métamorphoses descendantes aux animaux (1). Mais ces conceptions, je le répète, étaient trop étroites, trop absolues ; elles n'ont qu'une vérité relative ; aussi ne doivent-elles pas faire obstacle aux faits qui tendraient à infirmer non leur généralité et leur valeur philosophique, mais leur absolue rigueur et leur limitation exclusive dans les deux règnes.

Nous voyons que les expériences particulières que nous poursuivons dans le but d'éclairer un point obscur de la pathologie, nous mettent tout à coup en présence d'une des théories les plus importantes de la physiologie générale.

Revenons au problème spécial qui nous intéresse et cherchons si réellement le sucre ne pourrait pas se transformer dans le foie en matière glycogène.

Considérons d'abord le sucre de canne $C^{12}H^{11}O^{11}$.

L'expérience de la ligature de la veine porte m'avait paru devoir jeter un jour très-vif sur l'évolution de cette matière dans l'organisme. Nous savons déjà que le sucre de canne, introduit dans le tissu cellulaire et en général par une veine quelconque, n'éprouve pas de modification dans l'économie et qu'il est expulsé par les urines. Les choses se passent de la même manière hors de l'économie, et le sucre peut séjourner pendant très-longtemps, huit jours par exemple, au contact du sang

(1) Voyez ci-dessus, p. 271, Leçon X^e^.

extrait de l'animal, sans disparaître et sans manifester notablement d'altération.

Au contraire, si ce sucre traverse l'intestin grêle et se trouve absorbé par la veine porte, il est détruit ou tout au moins il disparaît, et la sécrétion des reins n'en contient plus la moindre quantité.

A quel agent est imputable cette disparition. Est-ce au foie lui-même? A l'intestin? Est-ce à quelque propriété particulière inhérente au sang de la veine porte?

Pour nous, il n'y a aucun doute à cet égard, c'est au foie lui-même.

Nous vous avons montré, dans une des leçons précédentes, que la digestion du sucre de canne a lieu spécialement dans l'intestin grêle, et nous avons reconnu que cette digestion se fait par une *interversion* du sucre en glycose et en lévulose. D'où il résulte que le sucre de canne, qui avant d'être digéré ne réduit pas les réactifs cuivriques et dévie à droite la lumière polarisée, la dévie à gauche et réduit les réactifs cupro-potassiques après avoir été digéré dans l'intestin.

Je vous ai montré que cette transformation du sucre dans l'intestin s'opère à l'aide d'un ferment *inversif* qui se rencontre spécialement dans le suc intestinal et dans l'infusion de la membrane muqueuse de l'intestin grêle. L'infusion de pancréas n'agit pas pour intervertir le sucre, pas plus que l'infusion des membranes muqueuses de l'estomac et du gros intestin, qui sont à peu près inactives. Il en est de même de la bile, du sang, etc.; seule l'infusion de l'intestin grêle est active et efficace pour intervertir le sucre de canne.

Le ferment intestinal inversif du sucre qui se distingue nettement des autres ferments digestifs, gastriques et pancréatiques, se prépare cependant de la même manière. Soluble dans l'eau, il en est précipité par l'alcool. On peut le recueillir sur un filtre, le redissoudre dans l'eau, et constater sa propriété inversive rapide et énergique sur le sucre de canne.

Lorsqu'on ingère du sucre de canne dans le canal intestinal, c'est donc spécialement dans l'intestin qu'il est digéré et absorbé; mais il est absorbé par la veine porte et charrié dans le foie, où il peut s'arrêter sous forme de matière glycogène, qui le fixe dans les cellules hépatiques.

Il en est de même pour la glycose provenant de la digestion des aliments amylacés.

Je vous ai déjà parlé des opérations de ligature de la veine porte; nous devons y revenir ici, car ce mode d'expérience éclaire singulièrement les phénomènes que nous avons en vue. Cette ligature, vous le savez, n'est pas une opération mortelle, à condition qu'on observe certaines précautions. Je vous présente ici un chien qui a subi cette épreuve et qui est complétement rétabli.

Si l'on fait brusquement la ligature, la mort en est la conséquence inévitable. L'animal périt une demi-heure ou trois quarts d'heure au plus après cette ligature faite. Le mécanisme de la mort est facile à comprendre. Tout le sang tend à s'accumuler dans les vaisseaux de l'intestin, où les artères l'apportent sans cesse sans qu'il soit emporté ensuite. Le cerveau et les autres

organes deviennent exsangues et l'animal meurt réellement d'anémie.

L'oblitération ne doit pas être réalisée brusquement. Elle doit se faire lentement, par degrés.

Voici comment se pratique l'opération : on ouvrira l'abdomen sur la ligne blanche au-dessous du sternum, on passera une ligature autour du vaisseau qu'on isolera de l'artère et des nerfs hépatiques, sans oblitérer complétement sa lumière. L'existence de ce lien ne tarde pas à amener une inflammation suivie bientôt d'obstruction du vaisseau. L'imperméabilité met ainsi quatre à six jours à s'établir ; l'animal ne meurt pas, il revient très-rapidement à la santé. Il ne faut pas négliger cette autre prescription d'opérer sur un animal jeune et à jeun : les causes d'inflammation seront ainsi mieux évitées.

En opérant avec les précautions que nous venons d'indiquer, l'accumulation du sang dans les viscères est singulièrement atténuée. Le sang de l'intestin est ralenti mais non complétement arrêté. La circulation complémentaire s'établit grâce aux anastomoses. Ces anastomoses sont de trois espèces :

Ce sont d'abord les veines hémorrhoïdales moyennes et inférieures, qui communiquent par quelques rameaux avec la veine honteuse interne, de là avec l'hypogastrique ou iliaque interne et avec la veine cave inférieure. Ces communications prennent un développement considérable dans le cas d'obstruction de la veine porte et permettent le rétablissement du cours du sang.

En second lieu, les veines des parois de l'abdomen

permettent, par les veines épigastriques, la décharge dans la veine cave inférieure des vaisseaux spéniques et de leurs affluents.

Enfin, les communications très-ténues et très-rudimentaires qui à l'état normal existent entre la veine porte et la veine rénale prennent un développement considérable. Ces rameaux anastomotiques sont les vestiges d'une disposition très-marquée chez certains groupes du règne animal, chez les oiseaux, par exemple, où le canal d'union entre la veine porte et la veine rénale constitue la veine de Jacobson.

Grâce à ces anastomoses, les premiers accidents de l'accumulation du sang dans les viscères et de l'anémie cérébrale se trouvent conjurés. La circulation générale n'est pas troublée : la circulation particulière du foie est seule modifiée. Les substances alimentaires ne traversent plus directement cet organe ; les parties absorbées arrivent au cœur sans avoir passé par la glande hépatique ; la première élaboration qu'elles reçoivent leur est donnée dans le poumon.

Quelle est donc la différence entre la situation créée à l'animal par l'expérience et la situation normale ? L'action du foie est-elle supprimée entièrement sur les matières absorbées par la veine porte, ou bien ces matières arrivent-elles au foie par une autre voie indirecte ?

On sait que le passage de la veine porte dans le foie n'est pas une condition indispensable. Il y a des cas d'anomalie observés chez l'homme dans lesquels la veine porte allait se jeter directement dans la veine cave sans traverser le foie. Chez les animaux, des faits semblables

ont été constatés, et je puis vous montrer ici une pièce de ce genre prise sur un jeune chien qui se portait très-bien. Les veines mésaraïques vont se rendre dans les veines azygos inférieures. Le foie n'a pas de veine porte ; il est appendu, en quelque sorte, par les veines sus-hépatiques qui forment un tronc long de 2 ou 3 centimètres avant de se jeter dans la veine cave. On sait d'ailleurs que, dans beaucoup de cas pathologiques, il se produit des oblitérations totales ou partielles de la veine porte. En réalité, l'expérience que nous avons pratiquée n'a fait que reproduire une anomalie que la nature présente souvent.

Nous avons voulu savoir si alors le sucre ingéré dans l'estomac se trouve plus facilement dans le sang et dans les urines.

Mais le passage du sucre n'est pas un fait absolu ; il est, au contraire, proportionnel à la masse des substances, amylacées ou sucrées, ingérées directement.

Quand sur un chien de 3 kilogrammes, par exemple, dont la veine porte a été liée, on ingère dans le canal intestinal 10 ou 15 grammes de sucre de canne dissous dans 20 ou 30 grammes d'eau ; on constate, une demi-heure ou trois quarts d'heure après, qu'il a passé dans l'urine du sucre interverti déviant à gauche, tandis que chez un chien de même taille et dans les mêmes conditions, mais n'ayant pas la veine porte liée, si l'on ingère la même quantité de sucre dans l'intestin, il ne passe généralement rien dans les urines. Il semblerait que, chez le chien sain, une partie du sucre s'arrête et disparaît plus facilement à son passage dans le tissu hépa-

tique, que chez le chien dont la circulation du foie a été obstruée.

On peut encore arriver à la même démonstration d'une autre manière. Si l'on injecte dans la veine jugulaire d'un chien, par exemple, une certaine quantité de glycose, on constate que le sucre passe plus facilement dans les urines que si l'on fait la même injection dans la même quantité de sucre par un rameau de la veine porte, par la veine rectale, par exemple.

Toutefois, nous devons ajouter que ces expériences n'ont qu'une valeur relative et non absolue. Si, en effet, on ingère chez des chiens des quantités considérables de sucre de canne dans l'intestin, 20, 30, 50, 60 ou 80 grammes, par exemple, il passe du sucre dans les urines, chez tous les chiens, que la veine porte soit liée ou qu'elle soit restée intacte. Mais ce qu'il est bon de rappeler, c'est que, dans tous les cas, ce sucre, qui passe dans les urines, est en partie du sucre interverti déviant à gauche, tandis que la glycose diabétique dévie à droite la lumière polarisée.

Les matières sucrées provenant directement ou indirectement de l'alimentation seraient donc mises en œuvre et transformées dans le tissu hépatique. Le sucre disparaîtrait dans son passage à travers la glande lorsque le glycogène apparaît. Si nous rapprochons ces faits des résultats qui suivent l'apparition en grande quantité de glycogène chez les animaux nourris de féculents, il y aurait des raisons de supposer que cette coïncidence n'est pas purement fortuite, et que la disparition du sucre est une condition de l'apparition du glycogène.

Dès lors, nous retrouverions dans le foie les deux opérations inverses, ascendante et descendante, conduisant, l'une de l'amidon au sucre, l'autre du sucre à l'amidon. Le sucre soluble serait arrêté dans la glande hépatique et emmagasiné sous la forme insoluble et stable de matière glycogène; la matière glycogène serait versée dans le sang, selon les besoins, en proportion constante, sous la forme soluble et utilisable de glycose.

D'un autre côté, j'ai essayé l'injection de substances purement excitantes, mais non alimentaires, le chloroforme et l'alcool, et j'ai vu dans mes premiers essais que le chloroforme augmentait le glycogène, tandis que l'alcool ne produisait pas le même résultat. L'injection de la glycérine, de l'acide carbonique, dans l'estomac, m'a semblé avoir la même influence que celle du chloroforme, peut-être aussi à titre de substances excitantes.

Ici se pose donc une double question : la matière glycogène formée en plus grande abondance dans le foie sous l'influence de l'alimentation sucrée est-elle le résultat d'une conversion directe, par voie régressive, du sucre en glycogène, ou bien le sucre ne jouerait-il là que le rôle d'un excitant nutritif puissant qui exagérerait singulièrement la fonction glycogénésique du foie? J'ai voulu mettre à l'épreuve l'hypothèse d'une conversion directe du sucre de canne en glycogène. Si cette conversion est réelle, si elle a pour but de conserver la substance jusqu'au moment de son utilisation, il est présumable que, ce moment venu, la substance reprendra sa forme première, qu'elle repassera dans un ordre inverse par les modifications qu'elle a subies,

qu'elle redeviendra saccharose de glycogène qu'elle est. C'est là une simple présomption. Mais la vérification de cette présomption aurait une grande valeur probatoire; son infirmation n'aurait qu'une valeur d'expérience négative. J'ai donc tenté l'expérience.

J'ai, dans cette vue, nourri des lapins avec de la betterave pendant un certain temps, et j'y ajoutais même des injections stomacales de saccharose. Je pensais trouver dans le foie de ces lapins du glycogène conversible en sucre interverti déviant à gauche au lieu de dévier à droite. Le résultat n'a pas répondu à mon hypothèse. Chez un lapin nourri assez longtemps avec de la betterave et du sucre de canne pour que je puisse supposer que le glycogène de son foie provenait de cette source, on a trouvé que le sucre du foie déviait très-fortement à droite et ne trahissait par aucun indice une source présumée de saccharose. La déviation à droite paraissait même plus grande que celle de la glycose ordinaire. Nous aurons ultérieurement à vérifier si le pouvoir rotatoire du sucre de fécule est égal à celui du sucre hépatique. On pourrait encore continuer les mêmes expériences en nourrissant des lapins avec des topinambours, dont la matière féculeunte (*inuline*) donne un sucre déviant à gauche, la lévulose.

Je me garderai bien, d'après les essais qui précèdent, de conclure d'une manière absolue sur une question aussi fondamentale. Cependant on voit que le phénomène n'est pas aussi simple qu'il le paraissait. Le fait qui est indubitable, et que j'ai le premier signalé, c'est que l'injection du sucre de canne augmente considéra-

blement le contenu glycogénique du foie; mais comment le sucre agit-il dans ce cas, comme excitant nutritif ou comme principe directement transformable en glycogène? Je penche, je dois le dire, pour la première opinion jusqu'à plus ample informé.

Ce qu'on peut encore dire, c'est que chez un animal malade l'ingestion du sucre dans l'estomac ne fait pas apparaître le glycogène dans le foie. Indépendamment de la nature du principe alimentaire, il y a donc encore d'autres conditions physiologiques qui présideraient à son assimilation.

En un mot, la question n'est pas encore complétement résolue.

Il est certain, dans tous les cas, que le foie a une double faculté : 1° de former de la matière glycogène à l'aide des matières sucrées ou d'autres substances alimentaires; 2° de transformer cette matière glycogène en dextrine et en sucre. Le foie ressemblerait, en cela, aux végétaux, à une pomme de terre, par exemple, qui a aussi la faculté de former de l'amidon et de le transformer ensuite en dextrine et en glycose. L'analogie pourrait même se pousser plus loin; car, si nous connaissons exactement le mécanisme par lequel la fécule et le glycogène se modifient en se transformant en glycose sous l'influence d'un ferment, la *diastase*, nous ignorons absolument le mécanisme par lequel des substances amylacées se produisent aussi bien dans la pomme de terre que dans l'organe hépatique.

Tout ce que nous pouvons apercevoir, c'est que les conditions de ces deux ordres de phénomènes sont d'or-

dre inverse. Dans un cas, il se produit des réactions acides avec une élévation de température; dans l'autre, il se manifeste une réaction alcaline des liquides et un abaissement de température.

Chez l'animal, le système nerveux exerce une influence très-grande sur ces deux ordres de phénomènes. L'action du système nerveux cérébro-spinal se manifeste plus spécialement dans les phénomènes de destruction du glycogène en sucre; l'action du grand sympathique, au contraire, prédomine dans les phénomènes de synthèse et de concentration de cette matière dans le foie.

Nous verrons plus loin qu'en blessant les centres nerveux, la moelle épinière, dans des régions différentes, nous obtenons à volonté ces deux effets inverses. Quand nous blessons la moelle allongée, le plancher du quatrième ventricule, nous voyons le glycogène diminuer dans le foie, sa transformation en glycose devenir plus énergique, une glycémie intense se produire et la glycosurie apparaître. Quand, au contraire, nous blessons la moelle épinière entre la dernière vertèbre cervicale et la première dorsale, nous constatons que le glycogène se concentre dans le tissu hépatique, la glycémie diminue de plus en plus et finit même parfois par disparaître.

Il est évident, d'après cela, que lorsque nous voudrons étudier de plus près la formation de la matière glycogène dans le tissu hépathique, ce sera sur des animaux placés dans ces dernières conditions organiques qu'il conviendra d'opérer.

TREIZIÈME LEÇON

Sommaire : De la destruction du sucre dans l'organisme. — Elle a lieu par fermentation. — Glycosurie expérimentale : *lévulosurie.* — Observations cliniques (*Diabète alimentaire* dans les cas d'oblitération de la veine porte). — Possibilité de la transformation des matières azotées en glycogène. — Autopsie d'animaux ayant subi la ligature de la veine porte.

Messieurs,

Je vous ai expliqué, au début de ces leçons, de quelle façon la médecine expérimentale devait selon moi aborder la solution scientifique d'un problème morbide.

La maladie, ai-je dit, n'est point due à l'apparition d'un mécanisme nouveau; elle est constituée par le dérangement survenu dans un mécanisme fonctionnel normal. La physiologie, science de la vie, contient nécessairement la pathologie, science de la maladie. L'étude qui doit nous préoccuper est donc celle qui nous conduira à la connaissance complète de la fonction normale. En apprenant les conditions qui la déterminent, nous saurons les conditions pathogéniques qui la dérangent, du même coup nous connaîtrons les circonstances qui la rétablissent, et, comme résultat final, nous fonderons la thérapeutique scientifique.

Telle est la voie logique, la voie scientifique qui est tracée à l'esprit du médecin expérimentateur. Il veut scruter les phénomènes, remonter à leurs causes, à leurs conditions, connaître leur mécanisme avant de tenter

d'agir efficacement sur eux, pour les rétablir s'ils sont dérangés, pour les provoquer s'ils ont disparu. Telle est la méthode rationnelle opposée à la méthode empirique.

Mais les résultats de la méthode scientifique sont lents! Il faut agir en médecine pratique; c'est pourquoi l'empirisme est provisoirement nécessaire. La recherche empirique des remèdes est une sorte de loterie qui fournit une infinité de résultats négatifs pour un résultat heureux. La recherche expérimentale que nous proposons ne tente rien qui ne soit déduit d'une notion scientifique expérimentale.

Ces réflexions sont applicables au sujet qui nous occupe, à la maladie du diabète. Nous ne cherchons pas, comme vous voyez, à instituer un traitement empirique et aveugle contre cette affection; nous cherchons d'abord à la connaître scientifiquement, certains que cette connaissance, si nous pouvons y atteindre, nous fournira les véritables moyens d'action. Le mécanisme du diabète étant lié au mécanisme de la nutrition, et ayant pour caractère la production exagérée du sucre, la poursuite de cette fonction physiologique devait précéder toute autre recherche. Ainsi avons-nous procédé. Nous avons constaté que la glycémie, condition de la glycosurie, était un phénomène normal; que le sucre du sang se détruisait dans les tissus et se formait dans le foie; que le sucre du foie provenait de la transformation de l'amidon animal, ou glycogène contenu dans les cellules hépatiques, transformation accomplie par un ferment. Enfin, cherchant les origines du *glycogène* lui-même,

nous trouvons que le sucre alimentaire est peut-être une de ses origines.

Quant à la glycosurie, elle est produite par toutes les causes qui peuvent augmenter la glycémie, c'est-à-dire la proportion de glycose dans le sang : 1° en produisant un accroissement dans la formation du sucre, la destruction restant la même; 2° en diminuant la destruction sucrée, sa production restant la même. On a fait les deux hypothèses.

La destruction du sucre dans l'économie a lieu probablement partout dans l'organisme, dans tous les organes, dans tous les tissus.

Dans le foie, il y a production de sucre, mais en même temps il s'en détruit une faible portion ; dans les membres, dans les muscles, il y a destruction. En augmentant l'activité respiratoire des tissus, par exemple, nous avons vu le sucre se détruire plus énergiquement dans le sang; si l'on arrête la circulation veineuse, la proportion du sucre s'accroît au contraire. Toutes ces circonstances qui peuvent modifier la destruction du sucre dans le sang ont d'ailleurs besoin d'être étudiées et examinées de plus près dans des investigations ultérieures.

Nous savons que la production du sucre dans le foie est due à l'action d'un ferment diastasique, la diastate hépatique, qui liquéfie la matière glycogène en le transformant en glycose. Mais la destruction du sucre est-elle due à un ferment ou aux alcalis du sang? En dehors de l'organisme les alcalis sont les agents minéraux capables de détruire les gly-

coses; mais au sein de l'organisme, les substances actives sont généralement des agents organiques, des *ferments*. J'ai déjà insisté sur ce point très-souvent et j'ai montré en 1855, dans mes leçons au Collége de France, que, relativement au foie, l'eau bouillante ou un abaissement considérable de température arrêtent la fermentation glycosique. De même, il y a un ferment lactique qui détruit rapidement le sucre. Ce ferment lactique se rencontre dans le sang, dans les muscles, dans le foie lui-même; car, j'ai constaté que les muscles et divers tissus ne deviennent acides après la mort qu'autant qu'ils renferment du sucre ou de la matière glycogène qui subit très-rapidement une fermentation lactique. J'ai reconnu autrefois (1) cette fermentation lactique de la matière glycogène, d'abord dans les muscles du fœtus, où elle présente son *summum* d'intensité; je l'ai constatée plus tard chez l'homme et les animaux adultes. J'ai vu également la fermentation lactique dans le sang. Quand on prend sur un animal qu'on vient de sacrifier le sang le plus sucré, celui des veines sus-hépatiques, on constate que sous l'influence d'une chaleur modérée le sucre disparaît du sang en lui donnant une réaction acide, au lieu de la réaction alcaline normale. Quand le sang est moins sucré, la quantité d'acide lactique produit ne suffit pas pour détruire complétement la réaction alcaline.

J'admets donc, quant à moi, que la destruction du sucre a lieu par *fermentation* et non par l'influence

(1) Voyez *Cours de physiologie*, au Collége de France, t. Ier, p. 379-392, 1855.

directe des alcalis du sang qui favorisent seulement cette réaction (1). Une expérience des plus simples suffit pour s'en convaincre. Si l'on prend deux parties égales du même sang sucré et si l'on fait cuire l'une d'elles de façon à coaguler ou à détruire le ferment lactique, on voit le sang rester alcalin et le sucre persister pendant très-longtemps dans la liqueur. Dans la portion du sang qui n'a pas été cuite, le sucre se détruit, au contraire, très-rapidement et perd en partie, sinon en totalité, sa réaction alcaline (2).

M. Blondeau et M. Hutson Ford (3) admettent que les globules rouges ou quelque autre ferment peuvent détruire le sucre dans le sang en le transformant en alcool et acide carbonique. Ce serait là un cas de fermentation alcoolique sans la présence de levûre de bière, qui ne pourrait s'exercer que sur les glycoses et non sur la saccharose.

On sait que le sucre interverti est constitué par deux glycoses : la lévulose et la glycose ordinaire. Or, les expériences ont appris que la glycose se détruit plus rapidement que la lévulose sous l'influence des ferments, tandis que c'est le contraire pour la lévulose qui disparaîtrait plus rapidement que la glycose sous l'influence des alcalis. L'expérience relative à l'action plus énergique des alcalis, nous ne l'avons pas vérifiée directement. Mais nous avons cru remarquer la

(1) C'est ainsi que l'acidité du suc gastrique, par exemple, favorise l'action de la pepsine, sans être lui-même l'agent digestif.

(2) Voyez mes *Leçons au Collége de France*, t. Ier, p. 230, 1855.

(3) *Journal médical de New-York*.

destructibilité plus rapide des glycoses qui viennent d'être digérées, c'est-à-dire interverties par le ferment de l'intestin.

Quant à la destruction plus rapide de la glycose ordinaire par la fermentation, le fait est très-facile à vérifier. Il suffit d'observer au polarimètre la fermentation alcoolique du sucre interverti; on constate que dans les premiers moments de la fermentation, la déviation à gauche augmente, ce qui prouve que la glycose est détruite en plus forte proportion que la lévulose, ou même qu'elle seule est attaquée d'abord.

Ces remarques conduisent à une démonstration très-élégante de l'opinion que nous défendons ici, de la destruction du sucre par la fermentation. Si véritablement le sang agit par des ferments, le sucre interverti mis en contact avec lui et contenant d'abord des proportions égales de glycose et de lévulose, ne tardera pas à présenter un excès de lévulose. Le polarimètre manifestera cet excès. L'épreuve pourrait être tentée avec le sang chargé de sucre interverti d'un animal soumis à une alimentation sucrée exagérée. Mais on n'a même pas besoin d'opérer sur le sang lui-même. On sait que l'excès de sucre s'élimine par les reins à travers lesquels il déborde pour ainsi dire. Il suffira donc d'examiner les urines. En opérant ainsi, on constate, en effet, que l'équilibre des deux sucres est rompu au profit de la lévulose. Toutefois, quand les quantités de sucre alimentaire passées dans les urines sont faibles, comme c'est le cas général, l'expérience devient très-délicate ; néanmoins, les expériences que nous avons tentées à ce sujet se sont mon-

trées favorables à la manière de voir que nous venons d'énoncer.

La glycosurie peut être produite non-seulement, avons-nous dit, par des modifications survenues dans la destruction du sucre par les ferments du sang; mais aussi par des variations d'intensité dans la fermentation glycosique du glycogène dans le foie. Dans de récentes recherches, Lüchsinger, de Zurich, cherche à faire ressortir le rôle de la fermentation hépatique dans la glycosurie. Cet expérimentateur injecte sous la peau des animaux en expérience une certaine quantité d'une solution étendue de glycérine (30 à 40 centigrammes de glycérine pour 100 d'eau); jamais dans ces circonstances il n'y a eu, dit-il, glycosurie, bien que les animaux eussent été préalablement placés dans les circonstances qui font d'ordinaire apparaître le sucre dans les urines : par exemple chez deux lapins l'auteur piqua le quatrième ventricule après avoir injecté sous la peau la solution de glycérine; il rechercha toutes les deux heures le sucre dans les urines et ne put en constater la présence. Chez un lapin curarisé, traité d'après les mêmes procédés, on ne trouva pas non plus de sucre (1).

(1) Voyez B. Luchsinger, *Experiment. und kritische Beitrage zur Physiologie und Pathologie der Glykogenes*; Zürich, 1875. — *Experiment. Hemmung einer Fermentwirkung der lebenden Thieres* (*Pfluger's Arch.*, 1875, p. 502).

Nous devons ajouter que la glycérine a été administrée dans le traitement du diabète, dans l'idée de fournir un succédané des hydrocarbures, de même que Piorry avait administré du sucre de canne pour compenser la perte de glycose qu'éprouvent les diabétiques; mais si la glycérine a paru produire quelquefois l'effet cherché, c'est peut-être par le mécanisme que nous avons indiqué à propos des expériences de Luchsinger. Du reste, on en est

Il faudrait savoir si dans ces expériences les animaux ne se trouvent pas placés dans un état morbide qui empêche le diabète de se produire par une autre cause que par l'absence du ferment hépatique. Nous reviendrons sur ces questions plus tard.

MM. Schiff et Pavy ont attribué une grande importance au ferment du foie dans la production du diabète. Ils ont admis que ce ferment est en quelque sorte un produit pathologique, qui n'existe pas pendant la vie, mais qui se forme instantanément après la mort ou par une influence cadavérique ou morbifique. Ce sont là des opinions vitalistes que nous n'admettons pas parce qu'elles sont contraires à la fois aux faits bien observés et aux idées que l'on doit avoir aujourd'hui des phénomènes physiologiques. — Le ferment lactique, par exemple, existe normalement dans les muscles et agit pour les acidifier pendant la vie aussi bien qu'après la mort ; le plus simple examen suffit pour le démontrer ; seulement, ils peuvent agir avec une intensité bien différente selon les conditions que comportent ces deux états. Il en est de même pour le foie ; le ferment hépatique existe pendant la vie comme après la mort et se forme dans certains moments déterminés.

Nous reviendrons bientôt sur ces questions fondamentales ; pour le moment, nous nous bornerons à conclure que ce sont des *ferments* qui président à la destruction du sucre aussi bien qu'à sa formation.

encore à se demander si ce traitement a obtenu de véritables succès. (Voyez T. Klein, *Du Diabète sucré*, in *Revue des sciences médicales*, avril 1876, p. 783).

Nous sommes en possession de divers moyens d'augmenter la glycémie, et par suite de produire la *glycosurie*. Si, comme on l'a dit, on ne connaît bien que ce que l'on sait faire, c'est avoir accompli un progrès notable dans la connaissance du diabète que d'être parvenu à en reproduire les symptômes.

Nous savons déjà que lorsqu'on injecte dans le sang, dans le tissu cellulaire, dans le péritoine, ou dans la plèvre d'un animal un excès de glycose, on produit une glycosurie. En effet, la capacité de destruction du sang pour le glycose est limitée, et dès qu'on dépasse cette mesure, la substance en excès passe dans l'urine. Nous pouvons dire alors qu'il y a glycosurie par excès d'injection artificielle de glycose dans le sang. Nous savons en outre que le même résultat peut être atteint en exagérant l'absorption de la matière sucrée par le canal intestinal, en ingérant de très-fortes proportions de sucre de canne ou de glycose dans l'estomac. Seulement nous n'avons plus ici une glycosurie ordinaire ; on pourrait l'appeler une *lévulosurie*, car, par suite de l'interversion du sucre de canne dans l'intestin, l'urine renferme à la fois de la glycose et de la lévulose (1).

L'expérience précédemment exposée de la ligature de la veine porte nous offrirait aussi un moyen de produire

(1) Dans ce cas l'urine sucrée doit dévier à gauche; cela cependant n'a pas toujours lieu, parce qu'il arrive qu'une grande quantité de saccharose déviant à droite passe inaltérée dans l'urine et vient neutraliser et masquer la déviation en sens inverse de la lévulose. — Il en est de même dans la betterave lorsque la saccharose se change en sucre interverti par l'action du ferment inversif qu'elle contient. Le liquide sucré dévie à droite, probablement parce qu'il n'y a qu'une partie de la saccharose qui se trouve intervertie.

plus facilement la glycosurie alimentaire. Par l'obstruction de ce vaisseau, l'animal devient glycosurique lorsqu'il se nourrit abondamment de substances amylacées. C'est une glycosurie alimentaire. Nous avons soumis une jeune chienne, qui avait la veine porte liée, à une alimentation composée exclusivement de pomme de terre avec un peu de graisse. Nous avons placé l'animal dans une boîte à fond de glace pour recueillir ses urines et nous les avons trouvées alcalines, chargées d'une quantité notable de glycose, tandis que, chez le même animal, avant la ligature de la veine porte, la même alimentation n'avait pas déterminé d'une manière sensible l'excrétion du sucre, quoique celle-ci eût cependant contracté une réaction alcaline.

L'expérience de la ligature de la veine porte, que nous avons pratiquée sur les animaux vivants, se trouve réalisée naturellement, ainsi que nous l'avons dit, dans quelques circonstances, chez l'homme. M. Andral a signalé le cas d'un diabétique chez lequel il a trouvé à l'autopsie une oblitération de la veine porte. Nous avons déjà fait allusion aux observations analogues faites par MM. Colrat et Couturier (1), et montrant l'existence d'une glycosurie alimentaire produite par l'oblitération de la veine porte. Ces recherches ont été faites sur quatre malades atteints de cirrhose (le diagnostic a été confirmé à l'autopsie). Les analyses étaient toujours faites sur les urines recueillies d'une part pendant que les malades étaient à jeun, d'autre part sur celles

(1) Couturier, Thèse de Paris, 1875, n° 209.

qui avaient été excrétées pendant une période digestive; or ces dernières *seules* ont toujours contenu une quantité plus ou moins grande de glycose. Pour contrôler ces faits, ces auteurs ont recherché si cette glycosurie alimentaire ne se produirait pas également chez un sujet sain placé dans les mêmes conditions d'alimentation. Ils se sont alors soumis eux-mêmes au régime de leurs malades, et ont recueilli leurs propres urines aux mêmes moments. Dans ces circonstances l'analyse donna toujours un résultat négatif, alors même qu'ils ingéraient des quantités de matières sucrées doubles et quadruples de celles prises par les malades.

Il est donc logique de conclure que l'obstruction pathologique de la veine porte entraîne chez l'homme une glycosurie analogue à celle obtenue expérimentalement sur les chiens.

Sur les trois animaux que nous avons opérés, deux sont entièrement guéris : la plaie est complétement cicatrisée : le troisième est en voie de guérison. Ces chiens présentent un caractère qui dépend peut-être de l'opération : ils sont devenus voraces, ils ont une véritable faim canine. On pourrait peut-être l'expliquer, en disant que l'absorption ayant des voies plus restreintes est elle-même diminuée, et qu'une plus grande quantité d'aliments doit passer dans l'intestin pour satisfaire aux besoins de l'organisme. Un de ces chiens qui était tout jeune a présenté une ascite qui sans doute provenait de l'oblitération de la veine porte. D'ailleurs la croissance de l'animal n'a pas semblé jusqu'à présent dérangée par suite de cette opération. L'oblitération de

la veine porte est manifestée par l'augmentation de volume des veines épigastriques.

Quoi qu'il en soit, il est clair que la glycosurie créée par tous les moyens cités plus haut, n'est que passagère : sa durée est réglée par la durée du régime sucré ou féculent auquel l'animal est soumis. De là le nom de *glycosurie alimentaire* que nous lui avons imposé.

Si l'on fait succéder l'abstinence, la diète ou l'alimentation azotée au régime précédent, le sucre disparaît bientôt des urines parce que la glycémie est considérablement atténuée.

Dans tous les cas il est certain que la glycosurie alimentaire, si elle peut s'ajouter à la glycosurie diabétique, n'en est pas la cause. La glycosurie diabétique persiste malgré la suppression des aliments féculents. Si elle diminue chez certains malades, elle n'éprouve pas de changements notables chez d'autres : on a vu la glycosurie ne pas augmenter chez les diabétiques qu'on traitait par le sucre.

Tout cela prouve évidemment qu'il y a des glycosuries qui sont indépendantes d'une origine sucrée extérieure et qui ne se rattachent pas à l'alimentation féculente. Elles ont nécessairement une origine interne que nous devons maintenant rechercher.

Faut-il supposer que cette glycosurie de cause interne a lieu par un mécanisme nouveau, par un dédoublement en sucre de quelque matière grasse ou albuminoïde, ainsi que l'avaient prétendu Schmidt, Lehmann, Frerichs. Nous ne le pensons pas et nous croyons que dans tous les cas la glycose qui apparaît dans les urines

provient d'une transformation de la matière glycogène qui est formée dans l'organisme.

Nous admettons par conséquent, et nous croyons l'avoir prouvé par des expériences indubitables, que le glycogène se forme, dans l'organisme des animaux, en dehors de l'intervention des matières amylacées ou sucrées de l'alimentation, et qu'il constitue un intermédiaire nécessaire entre les principes azotés et le sucre.

Relativement à la possibilité de la transformation des matières azotées en glycogène, nous rappellerons seulement ici une expérience décisive. Si l'on prend des œufs de mouches et qu'on les dépose sur de la viande dont il est impossible d'extraire la moindre trace de matière glycogène ou de glycose, on voit les vers qui naissent des œufs de mouches et qui se nourrissent de cette viande former dans leur corps une grande quantité d'amidon animal qu'on peut facilement extraire. Cette matière glycogène se change ensuite en glycose et est utilisée ultérieurement dans la métamorphose de l'insecte.

Nous savons d'ailleurs que nous trouvons toujours de la matière glycogène chez les animaux carnassiers nourris pendant un temps très-long avec de la viande cuite bien exempte de matière glycogène et de glycose.

Aux dépens de quels éléments azotés cette matière glycogène se forme-t-elle alors. Est-ce aux dépens des matières albuminoïdes du sang ou aux dépens des substances albuminoïdes absorbées par la veine porte? Les expériences que j'ai entreprises à ce sujet me portent à penser que le glycogène se formerait aux dépens des

peptones absorbées par la veine porte dans l'intestin. J'ai vu en effet que la gélatine, qui ressemble beaucoup à la peptone, donnait lieu à l'augmentation du glycogène dans le foie, tandis que je n'ai pas constaté le même résultat avec les matières grasses. Nous savons d'autre part que, chez les mammifères, les matières grasses sont particulièrement absorbées par les chylifères.

Mais si dans l'état normal ce sont les matières de la digestion absorbées par la veine porte qui en traversant le foie se transforment en glycogène, en résulte-t-il que, chez nos animaux dont la veine porte est liée, la matière glycogène ne puisse plus se former dans l'organe hépatique? *A priori* on aurait pu le croire; mais comme après la ligature de la veine porte les animaux ne paraissent aucunement troublés dans leur nutrition, on était en quelque sorte autorisé à dire d'avance qu'il n'en serait pas ainsi, et que nous trouverions, malgré la ligature de la veine porte, de la matière glycogène dans le tissu du foie. C'est là un fait que nous avons pu vérifier, et dont je ne doutais pas, car je ne crois pas les phénomènes de la nutrition et, par conséquent de la vie, possibles sans formation de glycogène et de sucre dans le foie.

Nous avons saigné deux des animaux à veine porte liée, et nous avons trouvé dans le sang, chez l'un, 1^{gr},20 et chez l'autre 1^{gr},10 pour 1000 de glycose. Donc la glycémie était à son état normal. Nous avons sacrifié ces deux animaux, opérés depuis plus de deux mois, et nous avons trouvé du sucre dans le sang et du glycogène

dans le foie; mais en plus faible proportion chez un des chiens qui était souffrant, en très-forte proportion chez un autre qui était bien portant.

L'autopsie nous a encore révélé diverses particularités sur lesquelles il sera intéressant de fixer votre attention. Nous avons trouvé la veine porte parfaitement oblitérée. Chez l'un, à peine une veinule pancréatique avait échappé. J'avais prévu d'ailleurs la persistance de ce petit rameau veineux, parce que je n'avais pas suivi chez ce chien, le premier opéré, un procédé aussi parfait que les autres. Des anastomoses nombreuses s'étaient formées entre la veine porte et la veine cave au niveau de la veine rénale, et rappelaient ainsi les communications veineuses qui ont lieu chez les oiseaux par les veines de Jacobson.

Nous rappellerons ici le procédé opératoire perfectionné : sur un chien qui ne soit pas de trop forte taille et qui soit à jeun, je fais une incision sur la ligne blanche, à un centimètre ou deux au-dessous de l'appendice xiphoïde. On voit aussitôt une masse de tissu cellulaire chargé de graisse extérieure au péritoine; on la traverse, et avec le doigt indicateur introduit dans la petite courbure de l'estomac, près de l'œsophage, on suit cette courbure de gauche à droite jusqu'à ce qu'on se sente arrêté par une bride que forme le paquet de tous les vaisseaux et nerfs qui pénètrent dans le foie. Alors on recourbe le doigt en forme de crochet et l'on attire tout ce paquet à l'ouverture de la plaie; on isole aussi rapidement que possible la veine de l'artère et des nerfs; on passe une petite ficelle ou un fil très-fort au-dessous, à

l'aide d'une pince courbe, et on laisse tout rentrer dans le ventre. Il ne reste plus au dehors que les deux bouts du fil que l'on a passé autour du tronc de la veine porte à son entrée dans le foie. On coud la plaie, on laisse noués au dehors les deux bouts du fil qui embrasse la veine porte, et l'on abandonne l'animal à lui-même, en ayant soin de ne pas lui donner à manger. Le lendemain, on donne seulement un peu de lait, et successivement les jours suivants on augmente un peu la nourriture. Au bout de quatre à six jours, la présence du fil autour de la veine a suffi pour amener une irritation adhésive; l'animal est ordinairement pris de diarrhée qui dure trois ou quatre jours. Plus tard le fil passé autour de la veine tombe; la veine porte est oblitérée et coupée; la plaie se cicatrise avec rapidité, l'animal mange bien et la guérison est rapide.

Chez l'animal ainsi opéré le sang de la veine porte se fraye un passage dans la circulation générale par des vaisseaux collatéraux; mais il ne faudrait pas croire pour cela que le foie ne reçoit plus de sang. Les autopsies nous ont toujours montré, ainsi que nous l'avons dit, des anastomoses très-considérables entre la veine porte et les veines cave et rénale; de plus les anastomoses hémorrhoïdales et les anastomoses épigastriques étaient évidemment augmentées de calibre. Mais le foie n'était pas du tout exsangue, il recevait par les veines hépatiques du sang qui venait refluer jusque dans le tronçon de la veine porte au-dessus du point de l'oblitération. En faisant une coupe transversale d'un lobe du foie de l'animal mort, mais dont le cœur battait

encore, on voyait les battements de l'oreillette droite pousser à chaque contraction du sang qui jaillissait par les rameaux des veines hépatiques coupées; chez un second animal opéré également de la ligature de la veine porte, nous avons observé de même de nombreuses et larges anastomoses entre la veine porte et les veines hépatiques.

Quand on divise en travers un lobe de foie sur un animal vivant dont la veine porte n'a pas été liée, on voit au moment des mouvements de la respiration le sang jaillir par les ouvertures béantes des veines hépatiques, et rentrer en attirant de l'air à chaque inspiration profonde, de façon que l'animal meurt bientôt par entrée de l'air dans le cœur.

En résumé, nous rappellerons que la circulation du foie est telle qu'il y a une sorte de flux et de reflux oscillatoire perpétuel entre le sang de la veine porte et des veines sus-hépatiques. De sorte que la veine porte étant oblitérée, le sang peut parfaitement entrer dans le foie par les veines sus-hépatiques. On comprend que les matières absorbées dans l'intestin arrivent toujours au foie directement ou indirectement, et peuvent y subir les changements ou la concentration qu'elles y doivent éprouver. En un mot, pas plus chez les mammifères que chez les oiseaux, le système de la veine porte n'est un système clos absolument. Il y a au contraire des communications qui suppléent aux variations infinies que peut éprouver la circulation veineuse abdominale encore si peu connue.

Après toutes ces digressions, nécessaires à l'intelli-

gence de notre sujet, essayons maintenant d'expliquer le phénomène de glycosurie de cause interne et indépendant de la nature de l'alimentation. C'est le symptôme nu en quelque sorte séparé de sa forme diabétique. Toutes nos expériences antérieures nous portent à rechercher l'explication de ce symptôme dans un trouble qui siége dans le foie ou qui retentit sur lui. Il faut avant tout que nous ayons une idée bien exacte des transformations du glycogène hépatique, afin de repousser certaines critiques sans fondement qui ont obscurci ces phénomènes par des interprétations fausses.

Ce sera l'objet de la prochaine leçon.

QUATORZIÈME LEÇON

Sommaire : Examen de critiques faites à la théorie de la glycogenèse hépatique. — Théorie vitaliste : la formation du sucre dans le foie serait un phénomène cadavérique. — Expériences qui réfutent cette théorie. — Influence de certaines conditions pathologiques. — Observation clinique.

Messieurs,

Les connaissances auxquelles je suis arrivé relativement à la fonction glycogénique du foie, n'ont pas été acquises toutes en même temps, mais par un travail lent et successif. Il en résulte que la découverte de faits nouveaux est venu éclairer à plusieurs reprises les idées que je m'étais faites d'abord des phénomènes : les explications provisoires que j'avais fournies ont dû se modifier et se compléter : les interprétations sont devenues plus exactes et plus générales.

Les critiques qui ont essayé de me mettre en contradiction avec moi-même, en opposant les conclusions de mes recherches nouvelles avec les théories provisoires de mes travaux précédents, me paraissent n'avoir pas bien compris les conditions du développement scientifique. Ce qui importe, ce qui est inébranlable, c'est le fait : l'expérimentateur répond de l'exactitude d'un phénomène et précise les circonstances de sa production. Il en fournit une théorie provisoire qui est destinée à subir des amendements successifs, jusqu'à ce que la théorie définitive soit enfin constituée.

Après avoir signalé ce premier fait nouveau, la présence du sucre dans le foie, après avoir montré sa persistance, malgré la variété de l'alimentation et la diversité des espèces animales, j'avais cherché à déterminer les quantités de sucre du foie. J'avais donc fait des analyses, mais dans des conditions moins bien déterminées que celles que j'ai faites plus tard.

Les déterminations chimiques qui furent faites d'abord pour évaluer la quantité de sucre du foie me donnèrent des résultats que je publiai dans un premier travail (1).

Telle fut la première étape de la question glycogénique.

Divers physiologistes confirmèrent les faits que j'avais avancés, et cherchèrent ensuite à expliquer cette formation du sucre que j'avais découvert dans le foie en si forte proportion. Schmidt, Lehmann, etc., firent, ainsi que je vous l'ai déjà dit, l'hypothèse que le sucre se produisait dans le foie par suite du dédoublement de certains matériaux du sang qui traverse cet organe. Moi-même je partageai cette manière de voir, l'admettant comme une explication provisoire dont il fallait chercher à donner la démonstration.

La question a bien marché depuis; cependant, dans ce progrès, les faits n'ont pas été contredits ; il n'y a eu de changé, comme on va le voir, que leur interprétation et la détermination plus exacte de leurs conditions expérimentales.

(1) Voyez ma thèse : *Nouvelle fonction du foie*, etc. Thèse de la Faculté des sciences de Paris, 1854.

En répétant plus tard mes dosages du sucre du foie, je m'aperçus que parfois ces dosages présentaient les plus grandes variations. J'avais été frappé de ce résultat, et je m'assurai qu'il ne tenait cependant à aucune imperfection du procédé d'analyse ; qu'il était bien réel.

Je cherchai la loi de ces variations et je m'assurai que la quantité de sucre, pour le même foie, était d'autant plus grande que j'opérais plus longtemps après la mort. Il semblait que la production de glycose continuait après que l'animal avait cessé de vivre et que le foie était retiré du corps. Ce fut l'observation de ce fait singulier et imprévu qui me conduisit, comme vous savez déjà, à faire l'expérience du foie lavé, et qui m'amena à une nouvelle constatation, à celle de la matière glycogène dans le tissu hépatique (1).

La découverte de la matière glycogène fut donc la seconde étape dans la question. Mais ce nouveau fait ne détruisit pas l'ancien, la présence du sucre dans le foie ; il força seulement de l'interpréter autrement. Il fallut dès lors renoncer à expliquer la formation du sucre par le dédoublement direct des éléments du sang qui traverse le tissu hépatique ; il fallut corriger les dosages. Ceux-ci effectivement étaient trop forts : on devait en défalquer les quantités formées, après la mort, aux dépens de la matière glycogène. Je donnai en effet toutes ces explications dans mon mémoire (2), et je terminai en disant qu'il fallait recommencer tous les dosa-

(1) Voyez *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, t. XLI, p. 461, 1855.

(2) Voyez *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, t. XLI, p. 469.

ges du sucre dans le foie, en tenant compte des nouveaux faits que je signalais. Les faits nouveaux qu'on découvre doivent servir à rectifier les anciens, mais ils ne sauraient jamais les détruire. Mes anciennes expériences restaient intactes dans les conditions où je les avais pratiquées ; seulement je les rectifiais en y ajoutant de nouvelles conditions d'exactitude. Il en fut de même des analyses du sang de la veine porte et des veines sus-hépatiques. J'avais d'abord annoncé qu'il n'y avait pas sensiblement de sucre dans le sang de la veine porte, parce que j'attendais un certain temps avant d'en faire l'analyse. Plus tard, ayant découvert que le sucre se détruit très-rapidement dans le sang après son extraction des vaisseaux, je rectifiai sur premières analyses, en trouvant qu'il y a toujours une certaine proportion de sucre qui passe du système artériel dans le sang de la veine porte comme dans toutes les autres veines ; mais ces rectifications, je le répète, ne détruisent pas les premières recherches et les conclusions qui en découlent à savoir qu'il y a plus de sucre dans le sang qui sort du foie que dans celui qui entre dans cet organe. Toutes ces rectifications et ces corrections ne sont donc que l'expression même d'une science qui avance. Autrement des idées fixes seraient l'expression de systèmes *a priori*.

Mais on ne prit pas garde ou plutôt on n'accorda pas d'attention à cette marche naturelle des idées et des faits. Le phénomène de la formation du sucre dans le foie après la mort fut considéré comme une négation de la fonction glycogénique pendant la vie. On soutint que la production du sucre était un phénomène cada-

vérique. D'où la conclusion que jamais le tissu hépatique ne contient de glycose pendant la vie, mais seulement après la mort.

Ces idées ont été soutenues en particulier par M. Pavy (1), physiologiste anglais qui a commencé ses expériences sur le sucre animal précisément dans mon laboratoire, au Collége de France.

Mais cette théorie de M. Pavy, qui est un reflet des anciennes doctrines vitalistes, est à la fois obscure et inexacte. 1° Elle est obscure, car on ne comprend guère cette transformation cadavérique instantanée dans un organe tout à l'heure vivant. Les phénomènes de décomposition cadavérique sont des phénomènes lents. L'animal ne meurt pas tout d'un coup et dans toutes ses parties. Les choses ne se passent pas comme les vitalistes le croyaient autrefois. Ils imaginaient que la force vitale disparaissait brusquenent de la scène, et qu'au moment où elle abandonnait ainsi l'organisme, partout la mort faisait place à la vie.

Aujourd'hui on possède des notions plus justes sur ces sujets : nous n'admettons pas plus la réalité d'une *force vitale*, que nous n'admettrions celle d'une *force mortelle*. En acceptant pour des entités réelles toutes les créations logiques de l'esprit, on se trouve entraîné à des exagérations qui font éclater l'absurdité de cette méthode. Y aurait-il donc des fonctions de la mort, fonctions cadavériques et des fonctions de la vie, fonctions vitales ?

(1) Voyez Pavy, *On the nature and treatment of Diabetes*. Londres, 1862.

La vérité est que chaque tissu a ses propriétés particulières, son irritabilité propre, son autonomie. Lorsqu'un animal a été sacrifié, alors que l'on dit de lui qu'il n'est plus qu'un cadavre, il n'est pas vrai que tous ses tissus soient morts, qu'il cesse brusquement de manifester les phénomènes ordinaires ou qu'ils donnent lieu à des manifestations nouvelles qu'on pourrait appeler *cadavériques*. Les muscles, par exemple, conservent leur contractilité pendant un temps plus ou moins long: la réaction de leur tissu qui est alcaline pendant la vie, devient acide, cela est vrai. Mais dira-t-on que cette contractilité, cette acidité sont des phénomènes cadavériques? En aucune façon. Seulement l'acide qui se produit pendant que l'animal est en santé est à chaque instant repris par la circulation, et emporté avec le sang qui sort de l'organe. Au contraire, il s'accumule et devient facile à manifester lorsque la circulation a cessé.

De même l'apparition du sucre est un phénomène normal. L'accroissement de quantité après la mort est particulièrement dû à l'accumulation de ce produit que le torrent circulatoire n'enlève plus, puisqu'il a cessé. Ce n'est point un fait cadavérique.

Mais quoi qu'il en soit de ces conceptions vitalistes qui sont d'un autre temps, restons dans les faits. M. Pavy a avancé pour soutenir son opinion qu'il n'y a de sucre dans le foie qu'après la mort, et que pendant la vie, cette substance n'existe ni dans l'organisme ni dans le foie. En tant que partisan de l'école expérimentale, nous devons juger les théories par leur accord avec les faits d'expérience. Or, celle-ci ne s'accorde pas avec les faits.

Elle est, comme nous l'avons dit, inexacte. C'est une erreur de fait que de soutenir qu'il ne se produit pas de sucre dans le foie pendant la vie chez l'homme ou chez l'animal, et que cette substance ne se rencontre dans l'organisme qu'après la mort. M. Pavy serait ainsi conduit à considérer le malade diabétique comme un cadavre ambulant, conception qui est certainement bizarre.

Les expériences et les opinions de M. Pavy ont été admises par quelques physiologistes, tels que M. Pflüger, Ritter, etc. Mais ce sont précisément les expériences qui servent de base à l'opinion de ces auteurs que nous devons maintenant examiner au point de vue pratique et théorique.

M. Pavy admet qu'il n'existe pas de sucre dans le foie d'un animal quand on le surprend dans l'état de vie pleine et entière. Pour cela il enlève aussi rapidement que possible un morceau de foie sur un animal vivant et le jette, comme je l'avais autrefois recommandé, dans l'eau bouillante. On constate alors, dit M. Pavy, que le tissu hépatique est absolument exempt de matière sucrée. Cela n'est pas exact, car si l'on fait cuire le tissu du foie ainsi extrait avec son poids égal de sulfate de soude, ou mieux, si on broye immédiatement, comme nous le pratiquons, le tissu du foie dans un appareil où passe de la vapeur d'eau surchauffée, on trouve toujours dans le liquide qu'on obtient, une réduction manifeste du réactif de Fehling. J'ai toujours rencontré du sucre dans le tissu de foie extrait aussi rapidement que possible du corps d'un animal bien portant et en pleine vitalité. Tous les expérimentateurs qui ont examiné ces

faits sans idées préconçues sont arrivés au même résultat que moi. Récemment, M. Dalton, professeur de physiologie à New-York (1), a publié sur cette question un travail fait avec beaucoup de soin, et je transcris ici un tableau qui contient les chiffres d'un certain nombre d'expériences.

Sucre contenu dans le tissu du foie extrait instantanément de l'organisme.

(Toutes les expériences ont été faites sur des chiens.)

TEMPS ÉCOULÉ depuis le dernier repas.	DURÉE de l'opération.	PROPORTION DE GLYCOSE pour 1000 de tissu du foie.
4 heures....	9 secondes....	2,093
4 — ...	5 — ..	0,804
8 — ...	7 — ...	2,750
8 — ...	3 — ...	1,510
10 — ...	5 — ...	1,810
12 — ...	5 — ...	4,175
12 — ...	7 — ...	4,830
12 — ...	3 — ...	4,375
24 — ...	5 — ...	3,850
24 — ...	4 — ...	2,675

Ainsi, on trouve en moyenne de 2 à 3 pour 1000 de sucre dans le tissu du foie. C'est un chiffre supérieur et presque double de celui que nous avons trouvé dans le sang. Nous avons constaté, en effet, en moyenne 1 1/2 pour 1000 de sucre dans le sang artériel.

Toutefois, nous devons dire que nos expériences nous ont appris que ce sucre trouvé dans le tissu hépatique ne doit pas être, dans l'état normal et pendant la vie, attribué au tissu même du foie, mais au sang dont il reste nécessairement imprégné. En effet, nous vous démon-

(1) *De la formation du sucre dans le foie*. New-York, 1871.

trerons dans une des séances prochaines que dans les conditions ordinaires de la circulation hépatique, le sucre n'imprègne pas la cellule hépatique, mais se forme à l'aide de la matière glycogène et se dissout dans le sang qui l'emporte à mesure qu'il se produit. Après la mort, lorsque la circulation est arrêtée dans le foie, il en est autrement ; le sucre créé par la transformation de la matière glycogène n'étant plus emporté incessamment par le courant sanguin, et sa formation étant exagérée par la suppression d'influence du système nerveux, se condense et s'accumule dans le tissu hépatique lui-même. C'est pourquoi, ainsi que je l'ai annoncé en 1855, lorsque j'ai découvert le mécanisme de la glycogenèse du foie par le moyen de la matière glycogène, on voit la proportion de matière sucrée augmenter très-rapidement à mesure qu'on s'éloigne du moment de la mort. C'est cette découverte qui m'a amené à dire qu'il fallait reprendre tous les dosages du sucre que j'avais faits antérieurement.

Un de mes anciens élèves et ami, M. le professeur Panum (de Copenhague), a publié des expériences en 1866 qui montrent bien cette accélération croissante de la formation du sucre dans le foie. Il a pris des quantités égales du tissu du foie, à différents moments, depuis l'ouverture du ventre d'un animal, et il a recherché la quantité de décoction du foie qu'il fallait employer pour décolorer la même quantité de réactif bleu ou de liquide cupro-potassique, et il a observé que cette quantité diminuait d'autant plus qu'on s'éloignait davantage du moment où la circulation du foie avait été arrêtée.

	MINUTES après l'ouverture de l'abdomen.	VOLUMES DE DÉCOCTION du foie qui sont nécessaires pour décolorer un volume de réactif bleu.
1re décoction.	2	24
2e —	4	17
3e —	6	9
4e —	9	6
5e —	12	4 (mort de l'animal).
6e —	14	4
7e —	16	4
8e —	19	3,5
9e —	22	2,5
10e —	24	2

Le sucre s'était donc élevé en neuf minutes à une quantité quadruple, et après vingt-quatre minutes elle était douze fois plus grande qu'après deux minutes.

M. Dalton a donné dans son travail de 1871 des expériences sur le même sujet. Mais il a de plus dosé la quantité de sucre contenue dans le foie. Voici le tableau de ses expériences.

Analyse du sucre de foie de lapin.

				gr.
1er animal.	*Examen après*	5 secondes.	Glycose	1,810 p. 1000
	—	15 minutes.	—	6,792
	—	1 heure...	—	10,260
2e animal.	—	5 secondes.	—	3,850
	—	6 heures..	—	11,458
3e animal.	—	4 secondes.	—	2,675
	—	1 heure...	—	11,358
	—	4 heures..	—	13,861
	—	12 heures..	—	15,361

Ainsi toutes ces expériences viennent confirmer pleinement ce que j'ai établi en 1855, à savoir qu'il se fait du sucre dans le foie pendant la vie et après la mort. La fonction glycogénésique du foie pendant la

vie ne saurait donc plus être contestée (1). Ce qui est faux et contestable, c'est la conclusion ou l'interprétation de Pavy, Ritter, Robert Mac Donel et des autres auteurs, que le sucre se faisant après la mort ne doit pas se faire pendant la vie, et que la formation du sucre ne doit être considérée que comme un fait cadavérique.

Je ne saurais m'élever avec assez de force contre ces sortes d'opinions vitalistes, qui non-seulement sont en désaccord avec l'expérience, mais qui tendraient à vouloir maintenir entre ce qu'on appelle les phénomènes vitaux et ce qu'on nomme les phénomènes cadavériques une sorte de barrière qui n'existe pas. Soutenir que la formation du sucre dans le foie après la mort est une preuve qu'il ne s'en forme pas pendant la vie, équivaut à prétendre que parce qu'il se forme de l'acide carbonique dans un tissu organique après la mort, ce phénomène n'a pas lieu pendant la vie; que parce que l'aliment se digère dans l'estomac après la mort ou dans un vase inerte, ce phénomène cadavérique n'existe pas chez l'être vivant. Non, la vie et la mort ne sont pas ainsi définissables physiologiquement et expérimentalement. Ce sont là des illusions de l'esprit, dont il

(1) Parmi toutes les objections qui m'ont été faites, il en est une qui m'a paru au moins subtile. On ne conteste pas que le foie fasse du sucre, mais on ne veut pas appeler ce phénomène une *fonction* du foie, parce qu'on ignore le rôle précis du sucre dans la nutrition. J'avoue ne pas comprendre l'objection. Personne ne conteste que le poumon ait pour fonction de faire entrer l'oxygène dans le sang; cependant on ne sait pas encore à quoi sert l'oxygène. On sait seulement qu'il est indispensable à la vie et que la fonction respiratoire ne peut cesser sans amener la mort. De même, si l'on ne sait pas encore complétement le rôle du sucre dans la nutrition, on sait qu'il est nécessaire à la vie et que la fonction glycogénique ne peut s'éteindre sans amener la mort.

faut se dégager; il n'y a en physiologie que des conditions propres à chaque phénomène qu'il faut exactement déterminer, sans aller se perdre dans des divagations sur la vie, la mort, la santé, la maladie et autres entités de même espèce.

Les auteurs précédents ont dit que la mort ou la tendance à la mort, c'est-à-dire l'état pathologique, peut accélérer la formation du sucre dans le foie; mais souvent c'est le contraire qui arrive. En effet, si l'on rend un animal malade en blessant la moelle épinière dans un point déterminé, on voit le sucre se former en plus forte proportion dans le foie, dans le sang, et la glycosurie apparaître. Mais si l'on blesse la moelle épinière dans un autre endroit, on verra précisément le fait contraire se produire; la matière glycogène s'accumulera dans le foie et le sucre diminuera ou disparaîtra même de son tissu et du sang. Je demanderai pourquoi ces deux états pathologiques agissent contradictoirement et en sens inverse. Je ne fais que signaler aujourd'hui ces faits, sur lesquels j'appellerai avec soin votre attention dans une prochaine séance.

L'opinion qui considère la formation du sucre comme un phénomène cadavérique est également en désaccord avec l'expérience. Nous avons prouvé en effet que le sucre se produit et se détruit constamment dans le sang, et que le foie est la source qui le fournit incessamment.

La maladie ou l'état pathologique de l'organisme en général ou d'un organe en particulier n'agit pas parce qu'il représente une tendance vers la mort ou vers l'état cadavérique; il agit en modifiant les conditions de pro-

duction et de destruction du sucre, et il peut produire le diabète ou faire disparaître un diabète préexistant, selon le sens dans lequel sont modifiées les conditions sus-énoncées. Nous pourrions citer des exemples à l'infini de cas de maladies venant supprimer, dans certaines circonstances, les symptômes d'une glycosurie préexistante. Nous savons que les maladies fébriles font cesser le diabète en modifiant les conditions de la nutrition, mais non en guérissant le premier état morbide. Dans d'autres cas, une maladie du foie peut au début amener le diabète par surexcitation de la fonction glycogénique, et à la fin la cessation du diabète par extinction de cette même fonction. Voici l'observation d'un cas de cirrhose ayant présenté ce tableau. Il est bon de rapprocher cette observation de celles que nous vous citions dans la leçon précédente, à propos de cas de cirrhose amenant la glycosurie alimentaire, comme le fait la ligature de la veine porte chez les animaux. Pour comprendre la contradiction apparente qu'il y a entre ces deux ordres d'observations, n'oubliez pas qu'il s'agissait précédemment de glycosurie intermittente, d'origine alimentaire, produite par diminution de la circulation hépatique, et qu'il s'agit maintenant d'un diabète permanent arrêté par un processus pathologique intercurrent, qui est encore la cirrhose du foie.

Observation (que je dois à l'obligeance de M. le docteur Trastour, médecin des hôpitaux de Marseille).

M. D..., âgé de 55 ans, a toujours joui d'une excellente santé ; mais il avait eu des habitudes alcooliques auxquelles il n'avait renoncé que depuis un certain

temps. Dans les premiers mois de 1873 il commença à se sentir indisposé; son embonpoint diminuait de jour en jour; il éprouvait une sorte de malaise indéfinissable, et était tourmenté par une soif vive; urines très-abondantes. Supposant l'existence d'un diabète, on fit l'analyse des urines : leur réaction était neutre, leur densité de 1,028; pas d'albumine, et l'on constatait 29 grammes de sucre par litre.

A cette époque, la quantité d'urine émise dans les vingt-quatre heures était de plus de 6 litres.

Le malade fut soumis au traitement et au régime classique des diabétiques, et revint peu à peu à une santé meilleure: soif moins vive, urine moins abondante, les forces revenaient. Cependant, vers la fin de l'année 1873, le malade rendait encore 3 litres d'urine par jour, contenant 22 grammes de glycose par litre.

Cet état se prolongea sans modification sensible jusque vers la fin de l'année 1874. A cette époque, le malade fut de nouveau pris d'une grande faiblesse et son amaigrissement fit de rapides progrès, en même temps que le volume du ventre prenait des proportions insolites. En janvier 1875, l'amaigrissement était considérable, contrastant avec le volume exagéré du ventre. La cavité péritonéale contenait une grande quantité de liquide, et le foie, refoulé sous les fausses côtes, paraissait avoir un volume moindre qu'à l'état normal. Du reste pas de douleur dans cette région.

En présence de ces symptômes le diagnostic était facile : on avait affaire à une cirrhose du foie. Les urines, de nouveau examinées, ne contenaient plus

aucune trace de sucre, et de nouvelles analyses faites depuis ont toujours donné un résultat complétement négatif au point de vue de la glycose.

L'intérêt de cette observation réside dans la succession des phénomènes morbides : le malade était d'abord diabétique ; il a plus tard une cirrhose du foie, et à mesure que la cirrhose se développe, le sucre disparaît des urines. Ne savons-nous pas en effet que dans la cirrhose, les cellules hépatiques sont d'abord modifiées et ensuite peu à peu détruites, mais la fonction glycogénique n'est pas subitement éteinte, sans cela la mort serait immédiate par cessation de la nutrition. M. le professeur Poncet, du Val-de-Grâce, m'a envoyé dernièrement le foie d'un soldat suicidé. Ce foie était atteint de cirrhose hypertrophique, mais il contenait encore beaucoup de sucre et de matière glycogène, et nous pouvons dire qu'il en aurait contenu jusqu'à la mort; car dès que le sucre cesse de se former dans le foie, la mort survient; la vie n'est plus possible dès que le sucre manque dans le sang et dans le foie. Si donc le diabète est l'exagération d'une fonction normale des cellules du foie, le diabète ne pourra pas exister lorsque ces cellules altérées ne produiront que peu de glycogène transformable en sucre. C'est ce qui arrive chez un diabétique qui sera atteint d'une cirrhose du foie.

En résumé, nous n'avons pas à nous préoccuper, dans l'étude du diabète, de la vie ou de la mort, de la santé, de la maladie, mais seulement des conditions physiologiques dans lesquelles le sucre se forme dans l'organisme.

QUINZIÈME LEÇON

Sommaire : Assimilation et désassimilation. — Rapport entre l'activité fonctionnelle et celle des phénomènes de désassimilation en général. — Sucre dans le foie des animaux à sang chaud et à sang froid. — Influence de la température sur la formation du sucre dans le foie. — Expérience sur un animal dont on sectionne la moelle épinière. — Moyens propres à augmenter la production du sucre dans le foie. — Diabète artificiel. — Piqûre du quatrième ventricule. — Théorie de l'effet produit. — Diabète artificiel par empoisonnement curarique.

Messieurs,

Nous répétons sans cesse qu'il n'est pas possible d'établir une distinction claire et réelle entre l'état pathologique et l'état physiologique. L'importance de cette vérité nous a engagé à l'affirmer toutes les fois que nous en avons trouvé l'occasion, et à en donner les preuves par de nouveaux faits.

En particulier, pour ce qui concerne la production du sucre dans l'organisme, nous avons vu qu'il s'agissait là d'un phénomène normal nécessaire à la vie, et non point d'un phénomène pathologique ou même cadavérique, comme la médecine vitaliste voudrait le considérer. Nous avons dissipé ces erreurs de fait, que le sucre n'apparaissait qu'après la mort, et que le foie d'un diabétique devait être considéré comme un foie mort.

Il faut achever de dépeindre cette conception des phénomènes cadavériques opposés aux phénomènes

organiques ou vitaux. Les anciens vitalistes ont fait jouer à ces idées un très-grand rôle qui a été toujours en diminuant à mesure que la science a avancé. Il y a une trentaine d'années, j'ai encore vu des médecins qui considéraient comme cadavériques la plupart des humeurs dès qu'elles étaient sorties du corps ; ils disaient que l'urine dans un vase était de l'urine morte, que du sang sous le microscope était du sang mort, et qu'on n'était pas sûr que ce qu'on y voyait, même les globules, existassent sur le vivant, etc. Je me souviens d'avoir rencontré dans le service de M. Andral, lorsque j'étais élève, un médecin italien qui soutenait ces idées ultra-vitalistes. Il contestait les résultats des analyses du sang et des humeurs, disant qu'il aurait fallu faire ces analyses sur le vivant pour qu'elles eussent de la valeur. Pour lui, les globules sanguins étaient même une production cadavérique, parce que, disait-il, il ne les avait pas vus chez le vivant circulant dans les capillaires. Je me souviens que M. Andral, pour couper court à ces divagations, lui demanda s'il croyait que le cerveau fût une production pathologique. « Oh non ! répondit-il. — Pourtant, vous ne l'avez probablement jamais vu à travers la boîte crânienne de l'homme en santé. »

La distinction de la physiologie et de la pathologie est une distinction provisoire, conséquence de notre ignorance et une nécessité du point de vue pratique auquel doivent se placer les médecins. Le but auquel nous devons tendre est de montrer l'identité réelle des deux états normal et morbide ; au point de vue scientifique, ce ne sont au fond que des phénomènes vitaux

se passant dans des conditions différentes. Le dérangement d'un mécanisme normal, consistant dans une variation quantitative, dans une exagération ou une atténuation, constitue l'état pathologique. Ce qui fait le diabète, c'est non pas la nature de la matière qui se produit, c'est le défaut d'équilibre qui se manifeste dans sa formation.

Nous admettons dans l'être organisé deux ordres de phénomènes, les uns d'organisation ou d'assimilation, les autres de désorganisation ou de désassimilation. Cette distinction, qui est généralement adoptée aujourd'hui, correspondrait à l'idée des anciens, à l'opinion de Stahl en particulier, et à celle de Bichat qui admettaient dans l'organisme vivant deux forces agissant en sens contraire : l'une pour le conserver, l'autre pour le détruire. Pour Stahl, l'une était le principe conservateur qui préservait le corps de la pourriture; pour Bichat, le principe conservateur était la force vitale qui résistait à la mort ou à une force mortelle agissant sans cesse autour de nous dans le milieu ambiant. Liebig partage encore ces opinions, quand il dit que dans les empoisonnements la force chimique a vaincu la force vitale.

Au fond, toutes ces idées se rapportent à un sentiment vrai des choses, mais faussement exprimé. En effet, l'organisme est, comme on l'a dit, un tourbillon, un *circulus* constant, un corps qui, sans cesse, s'organise et se désorganise. Mais l'idée fausse, c'est de croire que cette désassimilation est un phénomène cadavérique par opposition à l'assimilation, qui serait seule un phénomène

vital. Non; les deux ordres de phénomènes sont aussi physiologiques l'un que l'autre, ils sont aussi nécessaires l'un que l'autre à l'accomplissement de la vie. L'assimilation, qui n'est au fond qu'une sorte de réduction, ne peut avoir lieu sans la désassimilation, qui est au fond une combustion. C'est là le vrai sens des phénomènes de la vie. Dans l'œuf, dans l'embryon comme dans le végétal, les phénomènes d'assimilation et d'organisation sont de beaucoup prédominants; cependant ils ne peuvent pas avoir lieu sans que la désassimilation en provoque l'apparition. C'est ainsi que pour faire développer un œuf de poule, il faut le faire couver, c'est-à-dire le mettre à une température assez élevée pour qu'il y ait désassimilation, combustion de certains de ses éléments, et c'est la combustion même de ces éléments qui provoque, par une sorte de transmutation de force, l'organisation des autres. On ne saurait donc, je le répète, regarder ces phénomènes de désassimilation comme des phénomènes cadavériques; ils sont physiologiques puisqu'ils sont non-seulement nécessaires à l'accomplissement des manifestations vitales, mais qu'à l'état normal ils en mesurent même l'énergie et l'activité.

Ces considérations générales relatives à l'organisme entier peuvent s'appliquer au foie comme à chaque organe en particulier. Nous avons, en effet, dans le foie les deux ordres de phénomènes d'assimilation et de désassimilation. Les phénomènes d'assimilation correspondent à la formation de la matière glycogène, les phénomènes de désassimilation répondent à sa transformation

en dextrine et glycose. L'un de ces phénomènes n'est pas plus cadavérique que l'autre ; ils ont lieu tous deux dans l'organisme vivant. C'est par une exagération contraire à la vérité expérimentale et en se fondant sur un fait erroné, que M. Pavy et d'autres physiologistes vitalistes ont pu admettre que la formation du sucre dans le foie était seulement un phénomène *post mortem*, et qu'il ne se rencontrait pas de sucre dans l'organisme ni dans le sang. Les mêmes physiologistes ont soutenu que lorsqu'on rencontre du sucre dans le sang ou dans le foie d'un animal vivant, c'est parce que celui-ci n'est plus dans un état vital parfait, mais qu'il a déjà subi un dérangement, une atteinte qui le mène vers l'état cadavérique. C'est contre des idées si étranges à l'époque où nous vivons que je m'élève aujourd'hui.

Nous savons que les troubles de la circulation, que des lésions nerveuses, augmentent dans le foie les phénomènes de désassimilation et de combustion, de manière à faire apparaître une glycémie plus forte qu'à l'état normal et même la glycosurie. J'ai été le premier à découvrir ces influences. Mais je n'admettrai jamais pour cela que j'ai mis l'animal dans un état cadavérique. J'ai simplement rompu l'équilibre qui existe entre les deux ordres de phénomènes, et j'ai fait prédominer l'acte de désassimilation. J'ai pu rompre l'équilibre en sens opposé, atténuer les phénomènes de désassimilation et faire disparaître le sucre, tandis que les phénomènes d'assimilation persistent exagérés. Or, dans les deux cas, l'opération a troublé le mécanisme de la vie dans des sens opposés. L'opinion que l'état cadavérique fait apparaître

le sucre est donc, ainsi qu'on le voit, sans fondement et absolument insoutenable.

Il y a, comme chacun le sait, un rapport direct et nécessaire entre l'activité de la vie et les phénomènes de combustion ou de désassimilation. Les animaux à sang chaud, les oiseaux surtout, sont remarquables par leur activité vitale; aussi chez eux il y a toujours beaucoup de sucre dans le sang et dans le foie. La formation du sucre n'est en effet que le début d'une série de phénomènes de combustion qui ont pour résultat ultime l'acide carbonique. Quand l'énergie vitale languit, le sucre diminue dans le sang et dans le foie, de même que l'acide carbonique dans l'expiration. C'est ce qui a lieu chez les animaux à sang froid, par exemple. On serait amené à dire alors, en suivant les vitalistes que nous discutons, qu'un oiseau est plus cadavérique qu'une grenouille engourdie, parce qu'il a beaucoup plus de sucre dans le sang. Il faudrait dire également que pendant l'été la grenouille qui jouit d'une grande activité vitale, a une plus grande quantité de sucre dans son sang, est plus cadavérique que pendant l'hiver, lorqu'elle est engourdie et que son sang ni son foie ne contiennent point de matière sucrée, mais seulement de glycogène. Toutes ces manières de raisonner seraient certainement absurdes, et cependant elles sont la conséquence logique et directe des opinions sur les phénomènes cadavériques que nous combattons en ce moment.

Les observations sur les animaux hibernants apportent une consécration expérimentale irréfragable à nos opinions.

On sait que pendant les froids de l'hiver certains animaux tombent dans un état d'engourdissement complet. La vie persiste, mais toutes ses manifestations se ralentissent. La température de l'animal, la rapidité de la circulation, la respiration, s'abaissent. De même pour la glycogenèse. Si l'on examine le foie d'une grenouille plongée dans l'assoupissement hibernal, on n'y trouve que des traces imperceptibles de sucre, mais seulement de la matière glycogène. Dès que le réveil se produit, le sucre apparaît.

Que se passe-t-il alors? J'ai montré qu'il faut deux choses pour faire le sucre : la matière glycogène et un ferment glycosique. Or, chez l'animal hibernant, la matière glycogène existe ; le ferment existe aussi, mais il est latent et n'est pas en contact convenable avec la matière glycogène de façon à pouvoir agir sur elle. La température a sans doute aussi de l'influence sur le phénomène. Le système nerveux intervient également pour empêcher cette destruction de la matière glycogène et pour arrêter la formation du sucre dans l'organisme. C'est ce que vont prouver clairement les expériences suivantes :

J'ai montré depuis longtemps qu'on peut reproduire avec des animaux à sang chaud tous les phénomènes observés sur des animaux à sang froid.

On peut en effet, par certains moyens, réduire un animal à sang chaud à la condition d'animal à sang froid. Un de ces moyens consiste dans la section de la moelle épinière en un lieu d'élection, entre la dernière vertèbre cervicale et la première vertèbre dorsale.

L'opération ayant été pratiquée au niveau précis que nous indiquons, voici ce qu'on observe. L'animal naturellement est paralysé de toute la partie postérieure du corps. Il se refroidit. Les respirations deviennent plus rares et la température s'abaisse successivement en même temps que la circulation se ralentit.

Si l'on examine alors le sang et le foie, on les trouve dépourvus de sucre, mais le foie renferme une quantité énorme de matière glycogène. J'ai fait connaître cette expérience, il y a vingt ans, et personne ne me paraît lui avoir accordé l'attention qu'elle mérite (1).

Nous avons opéré, ce matin, il y a environ cinq à six heures, un lapin dont nous avons fait en quelque sorte un animal à sang froid. Au moment de l'opération, il y a eu accélération de la circulation et des mouvements respiratoires; mais peu à peu cette excitation a cessé pour faire place à un état contraire.

Vous voyez maintenant cet animal couché sur le flanc; il est refroidi; sa température est dans le rectum à 28 degrés; elle était, avant l'opération, de 39 degrés. Les respirations sont faibles et de 12 à 15 par minute, nombre très-faible pour le lapin. Nous extrayons du sang de l'artère carotide; nous le traitons par le sulfate de soude et par le liquide de Fehling; nous ne trouvons pas de réduction très-sensible, conséquemment pas de sucre ou seulement des indices qui ne seraient pas dosables.

Nous ouvrons l'abdomen de l'animal; nous prenons

(1) Voyez nos Leçons au Collége de France : 1855, p. 363-375; 1858, p. 444, etc.

un morceau de son foie, et nous en jetons une partie dans de l'eau bouillante ; la décoction est rendue très-opaline par la matière glycogène, mais le réactif de Fehling n'y détermine pas de précipité et démontre l'absence du sucre. Au bout d'un instant, nous faisons cuire un autre fragment du même foie extrait du corps, et nous y trouvons toujours beaucoup de matière glycogène ; il y a déjà des traces de sucre. Au bout d'une heure, nous y trouvons du sucre d'une manière beaucoup plus appréciable. Chez ce lapin, la formation du sucre était donc arrêtée par l'influence de la moelle épinière coupée, et reprenait quand cette influence cessait.

Mais par quel mécanisme cet arrêt est-il survenu ? Serait-ce simplement par abaissement de la température de l'animal, abaissement qui aurait empêché le ferment hépatique d'agir sur la matière glycogène ? L'analyse de l'expérience prouve clairement que ce n'est pas à la température seule qu'il faut attribuer ces phénomènes. En effet, la température de l'animal était de 28 degrés ; de plus, en coupant un morceau de foie et en l'abandonnant dans le laboratoire, qui est à 15 degrés, par conséquent à une température bien plus basse que celle du lapin, le sucre apparaît bientôt dans ce milieu plus froid. D'ailleurs, en soumettant un morceau de foie pris dans les conditions ordinaires ou privé de sucre par le lavage, à la température de 28 degrés, le sucre s'y forme parfaitement ; il apparaît encore dans une atmosphère à 15 degrés ou même plus basse. Il faut arriver à la température de 0 degré si l'on veut paralyser complétement l'action du ferment.

Ce n'est donc pas le ferment hépatique qui a été paralysé par le refroidissement dans notre expérience ; l'effet de la section de la moelle épinière a rendu ce ferment momentanément inactif.

Sans m'étendre davantage sur les détails si pleins d'intérêt de cette expérience, qui fournirait encore matière à beaucoup d'autres développements, je conclurai en disant que dans ma pensée l'action du système nerveux a empêché le contact du ferment avec la matière glycogène. En effet, la matière glycogène a son siége dans les cellules hépatiques ; il est possible, et je dirai même probable, que le ferment siége dans d'autres cellules ou dans des espaces intercellulaires. Les choses se passeraient là comme dans l'amande amère, où le ferment (émulsine) est isolé de la matière fermentescible (amygdaline), sur laquelle il doit agir. Le système nerveux pourrait dans le foie mettre les deux substances en contact ou les éloigner l'une de l'autre, et je ne pense pas qu'il faille admettre, comme l'ont fait certains auteurs, que le ferment est un produit pathologique de l'organisme.

J'ajouterai qu'un lapin ainsi opéré donne lieu aux mêmes phénomènes que les animaux à sang froid. Notre animal a été sacrifié depuis plusieurs minutes, et nous voyons les battements du cœur persister chez lui aussi longtemps que chez les grenouilles. La patte de ce lapin peut également nous servir d'appareil galvanoscopique. Si nous isolons le nerf sciatique et que nous l'étendions sur le cœur, de façon qu'il soit en communication à la fois avec l'oreillette et le ventricule, nous voyons les

secousses musculaires répéter le rhythme des battements du cœur.

En résumé, messieurs, vous avez vu dans l'expérience que je viens de produire devant vous, et sur laquelle j'insiste à dessein, le sucre disparaître du sang et du foie par suite de la section de la moelle épinière. Vous avez vu la matière glycogène, au contraire, s'accumuler dans le tissu hépatique. Les physiologistes que nous combattons seraient obligés de prétendre que notre lapin est moins malade, moins pathologique, moins cadavérique, en un mot, qu'avant l'opération ; vous avez vu cependant dans quel piteux état il était. Vous comprenez par cet exemple combien peu sont fondées les idées médico-vitalistes que nous repoussons en ce moment ; vous en aurez des preuves nouvelles dans la prochaine séance, quand nous parlerons de la production du diabète artificiel.

Après avoir réalisé chez l'animal vivant les conditions qui amènent la disparition du sucre dans le sang et l'arrêt de sa formation dans le foie, nous allons nous occuper de réaliser les conditions contraires dans lesquelles il y aura, par opposition, exagération de la glycogenèse, de la glycémie, en un mot glycosurie ou diabète artificiel. C'est toujours en agissant sur le système nerveux que nous atteindrons ces résultats, quoique les procédés paraissent au premier abord assez variés.

Les moyens de produire le diabète artificiel par influence nerveuse se rapportent d'abord à des lésions directes des organes nerveux. Il y a une vingtaine d'années que j'ai découvert et signalé le moyen de rendre

un animal diabétique en piquant le plancher du quatrième ventricule.

D'autres moyens existent encore. Certaines altérations pathologiques du système nerveux ont eu le même résultat. Un médecin de Rouen, M. Leudet, a constaté que le diabète ou la glycosurie se produit dans certaines affections de l'encéphale (1). On a vu des blessés devenir glycosuriques à la suite de chutes sur la tête.

Un autre procédé consiste dans l'administration de quelques substances toxiques, du curare, par exemple. L'animal curarisé devient diabétique. Ces faits sont aujourd'hui bien connus. J'ai vu récemment que la morphine à forte dose produit le même effet.

Nous allons examiner ces différents cas et voir s'ils peuvent se ramener à un mécanisme unique.

Il importe auparavant de faire remarquer que le mot de *diabète artificiel* est déjà ancien ; on le retrouve dans Sauvage. Ce médecin rapporte que Malpighi avait provoqué le diabète chez un chien en liant les vaisseaux de la rate. Nous ne savons pas ce que vaut cette observation, car elle est rapportée sans aucun détail. D'ailleurs, au temps de Sauvage, le mot diabète n'avait pas le même sens qu'il a aujourd'hui. Le symptôme caractéristique de la maladie était l'hyperexcrétion urinaire, la polyurie ; le diabète était considéré comme un flux. Avec les cas de diabète véritable se trouvaient donc confondus les cas de *diabète insipide* que nous en avons séparés, les médecins d'aujourd'hui ne reconnaissant pas le diabète

(1) Leudet, *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Rouen*. Paris, 1874. *Du diabète sucré*, p. 269.

là où il n'y a pas ce symptôme caractéristique et pathognomonique : la glycosurie.

Si l'on pique dans un espace très-limité le plancher du quatrième ventricule, la production du sucre s'exagère et l'animal devient diabétique. L'espace dont nous parlons est compris entre l'origine des nerfs vagues et celle des nerfs acoustiques.

Je n'ai pas besoin de rappeler en détail par quelle idée préconçue j'avais été conduit à tenter l'expérience. Je croyais augmenter la sécrétion du foie et la production du sucre en excitant les origines du pneumogastrique, comme j'avais, dans d'autres circonstances, augmenté la sécrétion salivaire en excitant les origines de la cinquième paire.

Le foie reçoit trois espèces de nerfs.

1° Des rameaux du grand sympathique. Ceux-ci proviennent du plexus cœliaque, et cheminent vers le foie en suivant les divisions de l'artère hépatique.

2° Des rameaux du pneumogastrique gauche et quelquefois du pneumogastrique droit.

3° Des rameaux des nerfs phréniques qui vont se distribuer aux parois des veines sus-hépatiques.

En piquant les origines du pneumogastrique j'obtins, comme je m'y attendais, le phénomène de la glycosurie. Je coupai alors les pneumogastriques, pour contrôler mon explication et savoir si le diabète cesserait. Il n'en fut rien ; le diabète persista malgré la section des vagues au cou. L'action ne consistait donc point, comme je l'avais cru, en une excitation des pneumogastriques transmise par ces cordons nerveux jusqu'au tissu hépa-

tique. J'électrisai le bout périphérique des nerfs coupés sans modifier aucunement la glycogenèse ; au contraire, en galvanisant leur bout central, je constatai une production exagérée du sucre. L'excitation nerveuse se faisait donc par action réflexe sur la moelle.

Les voies de transmission par le pneumogastrique étant éliminées, l'action, en effet, n'avait plus d'autre chemin que la moelle. Les régions supérieures de la moelle pouvaient seules être mises en cause : car, en dépassant la première vertèbre dorsale, je ne produisais plus le phénomène. L'excitation efficace se transmet donc par la moelle jusqu'à la hauteur de la première paire rachidienne et, à partir de ce point, elle suit la seule route qui conduise au foie, le grand et le petit splanchniques, branches du sympathique.

L'action nerveuse est donc toujours transmise, finalement, au tissu hépatique.

Si l'on examine l'état des viscères abdominaux chez un animal qui a subi la piqûre diabétique, on voit que la circulation y est considérablement activée. L'influence nerveuse paraît donc s'exercer par l'intermédiaire de la circulation. Et ceci se comprend. Les cellules hépatiques, foyers de matière glycogène, se trouvent entourées d'une sorte de réseau sanguin ; la circulation devenant plus active dans le réseau, le contact du liquide sanguin avec les liquides cellulaires mieux assuré, l'action est plus énergique sur la matière glycogène, la transformation devient plus abondante, et le sucre produit est immédiatement entraîné.

L'augmentation de rapidité de la circulation du

foie accroît la glycémie. Voilà la théorie de l'opération.

Lorsque la glycémie dépasse un certain degré, lorsqu'elle devient excessive, le phénomène de la glycosurie apparaît; le diabète est déclaré. Les choses se passent, on le voit, comme si l'on avait injecté directement dans les veines d'un animal une trop grande quantité de sucre de diabète.

Pourquoi le rein élimine-t-il le sucre quand il est en excès et le laisse-t-il subsister dans le sang lorsqu'il s'y trouve en plus petite quantité ?

Par une raison d'ordre général. Les substances ne sont expulsées du sang que lorsque leurs proportions dépassent une certaine limite. Par exemple, l'excès de sel, NaCl, introduit par l'alimentation, est expulsé au dehors ; mais il en reste toujours une quantité constante qui ne subit pas de changement. Les choses se passent comme si le rein était une sorte de trop-plein par où s'échapperaient les éléments surabondants. Son activité n'entre en jeu que lorsque la susceptibilité de l'organe est excitée au delà d'un certain degré.

Examinons maintenant les procédés par lesquels on peut produire le diabète artificiel. Étudier ces procédés, c'est en somme constituer la pathogénie de l'affection ; or, la connaissance pathogénique de la maladie doit précéder, avons-nous dit, toute autre étude et servir de base, dans l'avenir, à une thérapeutique rationnelle. Dans l'ordre des problèmes qui se posent à propos de tout état pathologique, le premier est de connaître le mécanisme du dérangement morbide, de le reproduire à volonté ; les autres questions découlent de celle-là.

Nous appellerons d'abord l'attention sur un procédé de diabète artificiel que nous avons signalé il y a longtemps (1) ; à savoir l'empoisonnement curarique.

Il faut naturellement que l'empoisonnement ne soit pas complet, qu'il n'ait pas été poussé trop loin. La dose de curare doit être réglée avec le plus grand soin, quand on veut que les mouvements respiratoires soient conservés. C'est une opération difficile, parce que la composition exacte de ce poison n'est pas connue et que tous les échantillons n'ont point la même énergie. On n'arrive que par des tâtonnements successifs à bien connaître l'échantillon particulier dont on doit faire usage. On peut alors en faire des solutions titrées. Malheureusement la conservation de ces solutions est elle-même difficile ; elles s'altèrent avec le temps et de nouveaux tâtonnements deviennent nécessaires à chaque nouvelle période d'expériences.

J'ai montré, il y a longtemps, que le curare porte son action sur l'extrémité des nerfs moteurs volontaires. Les membres sont d'abord paralysés du mouvement, tout en conservant une sensibilité inaltérée. Les mouvements respiratoires ne sont atteints que beaucoup plus tard, en sorte que si la dose du poison est convenablement réglée, les muscles du thorax pourront échapper à la paralysie, tandis que tous les autres seront frappés (2). Dans ces conditions, l'animal continuant à respirer pourra continuer à vivre : sauf le soulèvement régulier et lent de sa poitrine, ou les mouvements

(1) Voyez mes cours au Collége de France, t. Ier, p. 356, 1855.

(2) Voyez *Leçons sur les anesthésiques*. Paris, 1875.

brusques de son diaphragme, on n'apercevra chez lui aucun autre mouvement ; la paralysie des membres sera complète. Peu à peu, le poison s'éliminera, la paralysie cessera, et l'animal reviendra à son état ordinaire.

Si la dose précise qui convient à l'empoisonnement partiel que nous venons de décrire a été dépassée, les mouvements respiratoires cessant, l'animal périra asphyxié, à moins que nous n'ayons recours à un artifice pour entretenir la fonction respiratoire. Grâce à la respiration artificielle, la vie peut être entretenue jusqu'au moment où le curare aura été rejeté au dehors.

Nous allons, messieurs, vous rendre témoins de cette expérience de diabète artificiel curarique, et nous allons suivre avec vous pas à pas le mécanisme par lequel la glycosurie survient. Nous aurons ainsi une contre-épreuve des faits que nous vous avons exposés jusqu'ici sur la glycémie : il est certain que nous devons avoir, sous l'influence des moyens qui amènent le diabète artificiel, une glycémie exagérée qui précédera le passage du sucre dans l'urine ou l'apparition de la glycosurie.

Voici un chien que nous avons empoisonné par le curare ; il est maintenant étendu sur la gouttière à expérience ; un tube de caoutchouc terminé par une sonde amène à ses poumons l'air qui est comprimé à intervalles égaux par un soufflet. C'est là une imitation grossière des inspirations et expirations physiologiques.

Avant l'administration du curare nous avions trouvé les doses suivantes dans le sang artériel et veineux du membre postérieur :

1^{gr},50 de sucre pour 1000 de sang artériel.

$1^{gr},10$ de sucre pour 1000 de sang veineux.

La proportion de sucre dans le sang veineux était moindre que dans le sang artériel ; ce qui est dans l'ordre.

Avant l'action du curare, nous avons également examiné l'urine et nous avons constaté qu'elle ne renfermait pas de sucre.

Après que l'empoisonnement curarique a duré quelque temps, nous recueillons l'urine. Nous voyons, par l'essai qui est tenté sous vos yeux, que la liqueur cupro-potassique est décolorée et que la présence de la glycose est ainsi mise en toute évidence.

Les analyses du sang vont nous montrer l'accroissement glycémique qui a entraîné la glycosurie. En effet, le sang retiré des vaisseaux artériel et veineux du membre postérieur, nous donne maintenant :

$2^{gr},80$ de sucre pour 1000 de sang artériel.

$2^{gr},60$ de sucre pour 1000 de sang veineux.

Je dois ici, messieurs, vous signaler un fait intéressant. Nous avions déjà fait l'expérience sur un premier chien qui, bien qu'empoisonné par le curare et insufflé artificiellement jusqu'au retour du mouvement, ne s'était pas montré diabétique. Ses urines recueillies avant, pendant et après l'expérience, ne contenaient pas de sucre. Nous en avons conclu que le chien était à jeun et c'est en effet ce qui était arrivé. Le chien n'avait rien mangé depuis vingt-quatre heures. J'ai toujours observé que, pour rendre facilement diabétique un animal quelconque, chien ou lapin, il faut qu'il soit bien portant et en pleine digestion.

S'il est à jeun, le sucre n'apparaît pas ordinairement dans les urines; la glycémie a cependant augmenté, mais pas assez pour faire apparaître la glycosurie. C'est ce que nous avons pu constater chez notre chien curarisé à jeun.

Avant l'empoisonnement nous avions eu :

Pour le sang artériel, 1gr.70 pour 1000 grammes de sang.

Pour le sang veineux, 1gr,34 pour 1000 grammes de sang.

Pendant l'empoisonnement nous avons constaté :

Pour le sang artériel, 2gr,24 pour 1000.

Nous voyons par les expériences qui précèdent que la limite inférieure de la glycémie, qui entraîne la glycosurie, doit être chez le chien près de 3 pour 1000 de sucre. La limite supérieure peut être beaucoup plus éloignée et, dans certains diabètes intenses, elle doit être très-élevée ; mais il n'y a d'intérêt pour nous ici qu'à fixer la limite inférieure : nous reviendrons plus tard sur cette circonstance intéressante, à savoir que la digestion est une condition essentielle du diabète artificiel.

Comment le curare agit-il pour rendre un animal diabétique? C'est le mécanisme qu'il nous importe de connaître beaucoup plus que le fait brut lui-même.

On pourrait contester dans l'expérience que nous venons de rapporter que ce soit le curare qui ait produit le diabète. Notre animal curarisé a été soumis en effet à la respiration artificielle, et des expérimentateurs ont

voulu attribuer à l'influence de la respiration artificielle l'effet que nous rapportons au poison. C'est M. Schiff qui a élevé cette objection et je l'ai trouvée reproduite dans des ouvrages français de pathologie. Cette objection n'est pas fondée.

Il est possible, en effet, de supprimer l'influence de la respiration artificielle en réglant la dose du curare de façon que les mouvements respiratoires ne soient point paralysés. C'est ce que nous avons fait pour le lapin qui est sous vos yeux. L'animal est devenu diabétique sans qu'on puisse incriminer l'action de la respiration artificielle.

Les phénomènes ont eu lieu néanmoins chez cet animal de la même manière que chez celui qui était insufflé; nous avons eu d'abord glycémie exagérée, puis glycosurie.

Nous avons trouvé dans le sang artériel de cet animal :

Avant l'administration du poison, les urines sans sucre et 1^{gr},6 pour 1000 dans son sang artériel.

Après curarisation, les urines étaient sucrées, et le sang renfermait 2^{gr},6.

La quantité de glycose du sang a donc presque doublé.

Quant au mécanisme, il paraît, au premier abord, facile à expliquer. Le curare paralyserait les nerfs vaso-moteurs du foie; les vaisseaux, dès lors, augmenteraient de calibre, et la circulation deviendrait plus active. C'est ainsi que les cellules hépatiques s'étant trouvées en rapport avec une plus grande masse de sang, la

production de sucre se serait exagérée. La suractivité du tissu serait donc la conséquence de la paralysie vasculaire.

Les choses sembleraient devoir se passer de la même manière dans le cas de la piqûre au plancher du quatrième ventricule. Un professeur de Saint-Pétersbourg, M. Owsjaniskoff, a dit que le plancher du quatrième ventricule pouvait être considéré comme un des centres vaso-moteurs les plus nettement définis.

S'il en était ainsi, nous serions conduit à ramener à un mécanisme unique tous les moyens de produire le diabète artificiel, soit par le curare soit par l'opium, soit par la piqûre du plancher du quatrième ventricule; ce sont là des explications sur lesquelles nous aurons encore à revenir dans la leçon qui va suivre.

SEIZIÈME LEÇON

Sommaire : Conditions expérimentales nécessaires pour produire le diabète nerveux artificiel. — Influence de l'inanition. — Manuel opératoire. — Dans le diabète artificiel y a-t-il arrêt de la destruction, ou bien exagération de la production du sucre? — Le diabète artificiel est toujours temporaire. — Y a-t-il normalement du sucre dans l'urine? — Causes qui donnent au diabète artificiel la forme temporaire. — Des nerfs vaso-moteurs dans le diabète artificiel.

Messieurs,

Le succès des expériences physiologiques exige que l'on tienne compte des conditions particulières présentées par l'animal sur lequel on opère. Ces conditions sont trop fréquemment négligées. Toute une école d'expérimentateurs qui prétendent pourtant à la rigueur se préoccupent uniquement de perfectionner leurs instruments ou le manuel opératoire, et oublient de considérer le sujet même de leurs vivisections, d'apprécier les circonstances où il est placé, circonstances capables de renverser souvent d'une manière complète le sens de l'expérience. C'est de là que procèdent la plupart des contradictions que l'on peut relever dans les recherches physiologiques. Je vous ai toujours, chemin faisant, signalé les exemples qui confirment cette opinion. Les conditions de santé et de maladie, de rusticité ou de délicatesse, de jeûne ou de digestion, d'hibernation ou d'activité vitale chez les animaux, exercent une influence souvent prépondérante sur le résultat de l'épreuve.

Cette considération a déterminé la ligne de conduite

que j'ai suivie dans mes cours et qui consiste non-seulement à décrire scrupuleusement les détails d'une opération, mais à déterminer les circonstances où doit se trouver l'animal. Ce principe trouve ici son application. Nous avons procédé aux expériences de diabète artificiel, soit en pratiquant directement une lésion du système nerveux, soit en administrant un poison, le curare.

Or, pour que l'épreuve réussisse, il importe que le chien ou le lapin soient en digestion. Les animaux à jeun deviennent diabétiques avec beaucoup plus de difficulté, ou même ils ne le deviennent à aucun degré si le jeûne dure depuis longtemps.

Nous avons voulu insister sur ces faits parce qu'ils nous paraissent de la première importance au point de vue de l'expérimentation physiologique. Ainsi que nous l'avons déjà dit, un chien qui a servi à une de nos dernières expériences était resté à jeun tandis que nous le croyions alimenté. Avant de lui administrer le curare, nous avions analysé son sang, au point de vue du sucre qu'il contenait, et nous avions trouvé :

Sang artériel (artère crurale)	Sang veineux (veine crurale)
1gr,70 de sucre pour 1000	1gr,34 de sucre pour 1000.

L'animal étant sous l'influence du poison, nous avons recueilli son urine, et tandis que nous nous attendions à la trouver riche en glycose, nous n'y avons pas trouvé de cette substance. Ainsi, le chien n'était pas devenu glycosurique : il n'était pas diabétique.

Est-ce à dire que les conditions du phénomène aient été changées du tout au tout par le jeûne ? En aucune

façon : et vous allez comprendre que l'opposition des résultats présentés par l'animal repu ou affamé tient à une simple question de degré ou de quantité.

Nous avons constaté, en effet, en examinant le sang artériel de ce chien pendant l'empoisonnement, qu'il contenait :

2gr,24 de sucre pour 1000,

c'est-à-dire que la teneur du sang en matière sucrée avait considérablement augmenté, presque doublé, mais pas assez augmenté pourtant pour que cet excès s'échappât dans les urines. Il y a donc eu glycémie exagérée, mais cette exagération n'a pas été suffisante pour entraîner la glycosurie. Il s'en faut de quelques centigrammes seulement que la matière ne déborde et ne s'élimine par le trop plein ou le filtre rénal.

Le chien étant remis de cette première épreuve, nous l'avons renouvelée le lendemain. Cette fois nous avions alimenté l'animal. Le sang artériel analysé avant l'administration du curare contenait :

1gr,75 de sucre pour 1000,

c'est-à-dire, à peu de chose près, la quantité qui existait au début, avant toute intervention de notre part. Ainsi, l'empoisonnement n'avait pas laissé de traces, le rétablissement était complet.

Après curarisation, nous avons examiné les urines et nous y avons constaté la présence évidente du sucre. L'animal cette fois a été bien diabétique, glycosurique.

L'examen du sang artériel nous a donné à ce moment :

2gr,60 de sucre pour 1000.

La glycémie était donc exagérée, ce qui est, comme nous le savons déjà, la condition *sine quâ non* de la glycosurie.

Cette expérience, comparée à la précédente, nous fournit une conclusion intéressante. La quantité de $2^{gr},24$ pour 1000 pouvait exister dans les vaisseaux sans être expulsée par le rein : la quantité $2^{gr},60$ ne le peut pas. La limite extrême de sucre que le sang puisse tolérer et garder est donc comprise entre ces deux nombres. C'est environ $2^{gr},50$ pour cet animal. Les proportions de sucre contenu dans le liquide sanguin peuvent subir des oscillations ; mais si elles ne dépassent pas $2^{gr},50$ pour 1000, elles ne sont pas accusées par l'urine. Si au contraire elles dépassent ce chiffre, la glycosurie, le diabète se manifestent.

Les quelques centièmes qui constituent le profit de l'état de digestion suffisent à faire apparaître un symptôme, la glycosurie, qui faisait défaut précédemment. On voit donc que la manifestation du diabète dans le cas présent, ou son absence, s'interprètent, non par une différence radicale dans les conditions organiques, mais par une simple nuance, par une question de plus ou de moins, et peut-être aussi par une tendance plus grande à la polyurie chez l'animal en digestion que chez l'animal à jeun.

Les observations que nous avons faites relativement à l'état de jeûne ou de digestion de l'animal s'appliquent aussi bien au cas où l'on rend l'animal diabétique par une lésion directe du système nerveux.

Nous allons aujourd'hui vous entretenir de cette nou-

velle manière de rendre les animaux diabétiques par la piqûre du plancher du quatrième ventricule.

Pour piquer le plancher du quatrième ventricule au lieu convenable, voici les précautions qu'il faut observer. On prend pour point de repère une tubérosité qui existe à la face postérieure de l'occipital chez le lapin. Cette tubérosité et les deux tubercules auriculaires également faciles à sentir déterminent un plan suivant lequel doit être enfoncé l'instrument piquant, jusqu'à ce qu'il soit arrêté par les planchers osseux de la base du crâne. J'emploie un instrument piquant et tranchant à la fois, assez résistant pour traverser la voûte crânienne et assez étroit pour ne produire que les lésions strictement nécessaires (1).

Quoique l'animal soit fortement maintenu, il peut arriver que l'instrument dévie un peu et que la piqûre ne soit pas faite seulement au point convenable, mais qu'elle ait atteint les parties voisines. Dans les cas de ce genre, l'animal succombe à l'opération ou bien, si l'on a blessé les pédoncules du cervelet, il présente des accidents et des complications auxquelles on pourrait attribuer à tort un certain rôle dans la production du diabète : le lapin est souvent pris de convulsions ou bien il a une tendance à tourner sur lui-même d'un seul côté.

Nous avons fait deux expériences, une hier et une aujourd'hui dont vous avez le sujet devant les yeux. Je vais vous en donner les résultats :

Hier, sur un lapin nourri de choux, pesant 2^{kil},300,

(1) Voir pour les détails du procédé nos *Leçons sur le système nerveux*, p. 440 et fig. 60 (t. I).

nous avons pratiqué la piqûre du plancher du quatrième ventricule. L'animal, immédiatement après l'opération, a été pris de convulsions qui avaient pour effet de le faire tourner à droite. Ces convulsions se sont reproduites pendant toute la durée de l'observation.

L'urine recueillie avant la piqûre est alcaline, peu colorée et sans action sur la liqueur de Fehling.

Une heure un quart après la piqûre, on recueille de l'urine qui est de même alcaline, peu colorée, mais qui cette fois réduit fortement le liquide cupro-sodique.

A partir de ce moment, les urines sont recueillies de vingt minutes en vingt minutes ; elles présentent toutes les mêmes caractères ; toutes réduisent fortement la liqueur de Fehling.

A six heures, les urines cessent de contenir du sucre et l'urine, devenue moins abondante, n'a plus aucune action sur le réactif cupro-sodique.

Pendant la durée de l'état diabétique, la température du rectum était de 34 degrés.

Nous avons laissé vivre l'animal jusqu'à aujourd'hui. Nous avons constaté de nouveau ce matin que l'urine était sans action sur la liqueur de Fehling, et nous avons sacrifié l'animal par hémorrhagie. Nous trouvons dans son sang artériel 1gr,3 de sucre pour 1000. La décoction du foie est opaline et contient de la matière glycogène ainsi que de la glycose.

Avant le cours, à midi quarante-cinq, nous avons pratiqué de nouveau l'opération sur un autre lapin de 2kil,200, en digestion d'herbe, afin de vous rendre témoins de l'état diabétique de l'animal. Cette fois, le lapin

n'a pas de convulsions, ainsi que vous le voyez ; la piqûre a été mieux faite.

Avant l'opération, l'urine alcaline n'avait aucune action sur la liqueur de Fehling. L'urine que nous recueillons maintenant réduit fortement la liqueur cupro-sodique.

Nous faisons une prise de sang à la carotide de l'animal, et nous dosons le sucre qu'il renferme. Nous opérons sur 25 grammes de sang. Le résultat est : 2^{gr},30 pour 1000.

Nous réunissons les urines sucrées de ce lapin avec celles du lapin d'hier ; nous les décolorons par le charbon et nous constatons au polarimètre une déviation à droite de 4 degrés. Cette même urine, mise en contact avec de la levûre de bière, entre en fermentation.

Nous avons donc ici tous les caractères des urines diabétiques, et nos expériences ne peuvent laisser aucun doute dans l'esprit.

Il s'agit maintenant d'aborder l'explication du mécanisme par lequel se produit le diabète artificiel.

Les deux moyens que nous avons indiqués : lésion du système nerveux, empoisonnement par le curare, par la morphine, paraissent très-différents au premier abord. Mais à considérer les choses de plus près on voit qu'ils ont des points communs ; ces mécanismes se ramènent à une influence sur le système des nerfs. C'est sur le système des nerfs que le curare, la morphine et la piqûre portent aussi leur action. Le problème se simplifie par cette remarque préalable.

La glycosurie, symptôme caractéristique du diabète,

reconnaît toujours pour cause une glycémie exagérée. C'est là le point de départ.

Nous avons déjà dit précédemment que les causes déterminantes de cette exagération de la glycémie normale comportent deux explications, entre lesquelles l'expérience devra décider. Le sucre s'accumule-t-il dans le sang parce que sa production augmente ou parce que sa destruction diminue ; est-ce la suite d'une augmentation d'apport ou d'une diminution de dépense? La source du sucre est, comme nous l'avons dit, le foie : le lieu où il se perd, se détruit, c'est la périphérie du corps, et principalement, le système musculaire. Suivant que l'une ou l'autre de nos deux hypothèses sera vraie, c'est dans l'une ou l'autre de ces régions, tissu hépatique ou tissu musculaire, que se localisera l'explication finale.

Un grand nombre d'auteurs se sont ralliés à cette idée que le sucre s'accumule dans le sang et passe dans les urines parce que sa destruction est entravée. Telle est l'opinion que nous devons examiner d'abord. Dans le diabète, suite de l'empoisonnement par le curare, on a dit que le sucre passait dans l'urine, parce que le système musculaire étant en repos, paralysé, et les mouvements actifs de la respiration, eux-mêmes, étant considérablement ralentis, la combustion du sucre n'avait plus lieu dans les muscles ; cette substance s'accumulait dans le sang et s'échappait par le rein.

Ainsi, la paralysie musculaire serait la cause du diabète en déterminant une diminution ou une suppression de la combustion du sucre. Le sucre se détruit d'ordi-

naire, dit-on, dans les muscles; on a même attribué à la combustion de cette substance une partie de la chaleur engendrée par la contraction musculaire. Mais c'est dépasser l'expérience que d'attribuer à l'absence de combustion de cette matière le refroidissement et le diabète qui s'observent dans le cas d'empoisonnement curarique.

Pour que cette explication fût vraie, il faudrait qu'il y eût réciprocité entre ses termes. Si la paralysie produit le diabète dans ce cas, elle devrait le produire dans tous les cas. Si le refroidissement s'explique par la non-combustion du sucre, il s'explique aussi bien sans cela, car il y a assez d'autres actions chimiques pour en rendre compte. Pour notre part, nous avons produit des paralysies et des refroidissements sans déterminer le diabète. Par exemple, en sectionnant chez un lapin la moelle épinière entre la dernière vertèbre cervicale et la première dorsale, nous avons, vous le savez, abaissé la température de 38 à 24 degrés; nous avons créé un animal à sang froid, mais non un animal diabétique. Tout au contraire, dans l'expérience de la piqûre du quatrième ventricule, on peut provoquer chez l'animal des désordres tels qu'il tombe en convulsions et que les mouvements convulsifs des membres et du tronc se succèdent sans interruption. Dans ce cas, où l'activité musculaire est exaltée à un haut degré, l'animal n'en est pas moins diabétique. Le diabète reconnaît par conséquent une autre cause que la paralysie. On ne peut pas plus incriminer les mouvements que leur absence, car la glycosurie se montre chez des animaux

qui sont, sous ce rapport, dans des conditions tout opposées.

Par ces raisons nous rejetons l'hypothèse précédente comme absolue et nous admettons que l'accumulation du sucre dans le sang, cause première du diabète artificiel, peut avoir pour cause une exagération de la formation glycosique aussi bien qu'une diminution de dépense.

Comment le curare ou la piqûre peuvent-ils exalter la formation de glycose? C'est ce qu'il nous faut expliquer.

Si l'on vient à ouvrir l'abdomen de l'animal curarisé ou de l'animal piqué, on observe, avons-nous déjà dit, que les viscères sont dans un véritable état de congestion. Les vaisseaux du foie sont dilatés : on peut en dire autant de ceux des reins : ces organes sont rouges, tendus, turgides, et l'on y peut apercevoir les mouvements du sang comme dans un anévrisme.

Ainsi, l'état de la circulation est modifié dans les viscères ; les glandes sont hypérémiées, et cette hypérémie a pour résultat l'augmentation des sécrétions par suite de l'augmentation de la quantité de sang qui circule dans l'organe. Cet état congestif du foie a du reste été observé, chez l'homme même ; dans certaines autopsies de diabétiques, M. Andral a pu le constater.

L'influence du curare, de la morphine, comme celle de la piqûre, reviendrait en définitive à une action sur les vaisseaux. Cette action n'est pas directe : elle s'exerce par l'intermédiaire du système nerveux, au moyen des nerfs vaso-moteurs ou autres. La piqûre porterait préci-

sément dans le bulbe rachidien sur un centre des nerfs vaso-moteurs. Le curare agit sur ces nerfs comme sur les nerfs volontaires; le premier effet du poison est de paralyser les mouvements volontaires chez l'animal et de le réduire à l'immobilité la plus complète : les nerfs involontaires, tels que ceux de la respiration, se prennent plus tardivement, les nerfs vaso-moteurs sont également atteints quoique à un moindre degré. La conséquence de cet état de choses serait l'augmentation de la circulation dans les organes viscéraux, l'accroissement des sécrétions glandulaires, de la matière sucrée dans le foie, de la filtration urinaire dans le rein. De là glycosurie et polyurie, c'est-à-dire diabète.

En résumé c'est dans le foie que se trouverait le secret des diabètes artificiels provoqués par le curare et par la piqûre. Le mécanisme de la production consisterait dans un accroissement de la circulation de l'organe entraînant un accroissement dans la formation du sucre. Il nous reste seulement à décider si cet effet est bien le résultat d'une paralysie, ou bien s'il ne serait pas dû, au contraire, à une excitation nerveuse.

Le diabète artificiel que nous avons produit par la piqûre du plancher du quatrième ventricule ou par l'empoisonnement par le curare présente ces deux caractères essentiels : d'être *temporaire* et d'être *progressif*.

L'animal ne devient pas subitement diabétique : il ne l'est pas constamment au même degré. La quantité de sucre des urines apparaît après quelque temps, s'accroît successivement, atteint un maximum, puis diminue et

disparaît enfin. Cette marche croissante et décroissante que suit le sucre des urines est parallèle à celle qui s'observe pour le sang : le sucre y augmente lentement ; lorsqu'il a atteint un niveau convenable, il déborde dans les urines, y augmente pendant quelque temps d'une manière progressive, puis disparaît. L'examen d'un animal que vous avez eu sous les yeux a montré que la glycose n'avait apparu dans la sécrétion des reins que vingt minutes après l'administration du curare, et qu'elle n'était devenue abondante qu'après une heure et demie. C'est entre ces limites que se développent en général les phénomènes du diabète.

Le diabète artificiel est toujours temporaire. Il dure environ cinq à six heures chez le lapin, et dans les cas les plus exceptionnels, vingt-quatre heures. Chez le chien, la limite extrême de la durée est quarante-huit heures. J'ai rarement rencontré une persistance aussi prolongée, mais je n'en ai jamais observé qui le fût davantage.

Cette différence de durée sépare donc le diabète morbide de l'homme de celui que nous réalisons expérimentalement. Tous les autres caractères sont les mêmes. Le sucre, dans les deux cas, présente une parfaite identité de caractères physiques, densité, polarisation rotatoire ; de caractères chimiques, réactions, fermentation, composition des urines ; de caractères physiologiques, polyurie. Il n'y a réellement pas d'autres distinctions à établir que celle-ci : chez l'homme les phénomènes du diabète morbide sont permanents, chez l'animal les phénomènes de diabète artificiel sont passagers.

Quelques médecins ont attaché une très-grande importance à ce caractère. Ils ont séparé les deux phénomènes : réservé le nom exclusif de *diabète* à celui qui est permanent, appliqué le nom de glycosurie à celui qui est transitoire. Cette distinction n'a évidemment rien d'essentiel, rien d'absolu. Quant à son mécanisme, le passage du sucre dans les urines est le même dans les deux cas, et la physiologie n'a aucune raison sérieuse de les séparer.

Même au point de vue pathologique, on trouve tous les intermédiaires, toutes les transitions entre le diabète permanent et celui qui est passager. On a signalé des malades qui sont diabétiques intermittents; on a même observé que certains individus, chez qui la maladie doit se confirmer plus tard et revêtir ses caractères avérés, commencent par cette période intermittente de glycosurie fugitive. J'ai autrefois expliqué ces intermittences par l'augmentation glycémique qui survient toujours au moment de la digestion (1855, p. 115).

Ici se présente naturellement une question intéressante que nous ne pouvons qu'indiquer quoiqu'elle ait préoccupé beaucoup de physiologistes dans ces derniers temps; c'est celle de savoir si nous ne sommes pas, en réalité, toujours diabétiques ou glycosuriques, si, en un mot, il n'existe pas d'une manière constante du *sucre dans l'urine normale*, chez tout individu en pleine santé. Brücke (de Vienne) est le physiologiste qui s'est le plus occupé de cette question (1); il l'a résolue par l'affir-

(1) Voyez *Ueber das Vorkommen von Zucker im Urin gesunder Menschen*, von prof. Ernst Brücke, 1858.

mative; selon lui il y a toujours du sucre dans l'urine normale.

Beaucoup d'observateurs ont combattu cette opinion, et tout récemment encore un travail a été publié par Seegen, pour établir la proposition contraire, à savoir que le sucre n'existe pas dans l'urine normale (1).

Chez l'homme et chez les animaux, il est extrêmement difficile, pour ne pas dire impossible, de déceler directement de très-faibles proportions de sucre. Il faut donc nécessairement avoir recours à la concentration et rechercher dans le liquide concentré la présence du sucre, soit par la fermentation, soit par les réactifs réducteurs cupro-potassiques ou autres, soit en reprenant par l'alcool et en formant un saccharate de potasse, soit, comme je l'ai fait souvent, en précipitant le sucre de sa solution alcoolique par de l'éther. On peut encore suivre un procédé que j'ai autrefois employé pour le sang, pour le foie (2) et pour les liquides organiques. Ce procédé consiste à ajouter du charbon animal en très-grande quantité au liquide dans lequel on veut rechercher le sucre, de manière à faire une sorte de pâte ou de magma qui n'est plus liquide. On jette le tout sur un filtre et l'on y verse de l'eau, en petite quantité à plusieurs reprises, de façon à entraîner le sucre et à le séparer du charbon par des lavages successifs. Nous avons étudié toutes ces manœuvres avec détails. (Voyez ci-dessus page 107.) J'opère de même pour séparer la matière glycogène et

(1) *Zur Frage über den Zückergehalt des normales Harn*, von prof. J. Seegen, 1872.

(2) Voyez *Leçons au Collége de France*, t. I[er], p. 47, 1855.

l'obtenir directement à un état de pureté presque complète.

Nous vous avons précédemment présenté la critique de tous les procédés de recherche du sucre dans l'urine. Je signalerai toutefois ce fait général bien connu que les urines renferment normalement une matière ou des matières réductrices encore indéterminées qui peuvent tromper et faire croire à la présence du sucre. J'ajouterai en outre que cette propriété réductrice ou décolorante de l'urine existe beaucoup plus marquée chez l'homme, les chiens, les lapins, nourris de viande ou à jeun, que chez l'homme et les animaux nourris de matières végétales herbacées ou féculentes. La matière réductrice se montre donc en plus forte proportion précisément dans les urines qui ne doivent point renfermer de sucre. Je ne m'étendrai pas davantage sur les obscurités de ce sujet ; je me bornerai ici à énoncer les conclusions auxquelles m'ont amené mes expériences personnelles, relativement à la question de l'absence ou de la présence du sucre dans l'urine normale de l'homme et des animaux.

Je ne crois pas qu'on puisse être autorisé à soutenir ni à repousser d'une manière absolue l'une ou l'autre de ces opinions. Je serais tout naturellement disposé, pour ma part, à penser que l'urine normale renferme toujours des traces de sucre ; car j'ai démontré que le sang en renferme toujours, et j'admets en principe que l'état physiologique glycémique et l'état pathologique glycosurique se fondent par des nuances insensibles. Cependant, je dois déclarer que dans l'urine normale, rendue

pendant une alimentation azotée ou pendant une alimentation dans laquelle il entre peu de matières féculentes ou sucrées, je n'ai jamais pu constater d'une manière certaine la présence des plus faibles quantités de sucre. Mais il en est tout autrement quand l'alimentation contient des matières féculentes ou sucrées en excès, et que l'absorption intestinale se trouve en même temps augmentée par une circonstance quelconque. J'ai signalé depuis déjà bien longtemps le passage de traces très-appréciables de sucre dans l'urine des animaux alimentés avec le sucre. Nous savons que le sucre apparaît ainsi dans l'urine des chiens quand on en ingère un excès dans le canal intestinal. J'ai observé également que l'alimentation féculente fait passer des traces de sucre dans l'urine des chiens préalablement mis à jeun et affamés. Nous savons d'ailleurs que la glycémie subit des oscillations nombreuses ; il est naturel que ces variations puissent parfois se manifester dans le liquide urinaire.

En somme, je ne crois pas qu'on puisse formuler cette proposition comme une vérité absolue : *il existe du sucre dans l'urine normale*. Mais j'admets très-bien que dans une foule de cas il en existe des traces ; il existe une sorte de glycosurie fugitive, qui établit ici comme partout un passage insensible et insaisissable entre l'état physiologique et l'état pathologique. Je suis d'ailleurs d'accord avec les cliniciens pour reconnaître que le phénomène glycosurique n'a réellement un caractère pathologique bien avéré que lorsqu'il est devenu permanent.

Mais pourquoi le diabète artificiel est-il ainsi passager au lieu d'être constant ? A quoi se rattache, en un mot, cette différence entre le phénomène expérimental et le phénomène spontané ?

A ce point de vue, il faut examiner à part le cas du curare, de la morphine et celui de la piqûre.

Pour le curare et la morphine, point de difficulté. La substance est absorbée, elle est éliminée ensuite : elle ne séjourne qu'un temps limité dans l'organisme. Il est naturel que l'influence toxique s'affaiblisse et cesse complétement, que le diabète s'arrête à mesure que la substance disparaît : *sublata causa tollitur effectus.*

C'est ainsi du reste que l'animal se rétablit. Dans cet empoisonnement comme dans tous les empoisonnements en général, le seul remède est l'élimination du poison. Si l'on favorise cette élimination, si l'on met l'animal en état d'attendre qu'elle soit achevée, le rétablissement est complet. Si elle est empêchée, au contraire, la mort est certaine ; les accidents se continuent jusqu'à aboutir à une terminaison funeste.

Dans le cas du curare, l'expulsion du poison est favorisée par cette circonstance particulière que la sécrétion urinaire est augmentée à un haut degré : il y a polyurie. Le flux rénal débarrasse facilement l'organisme de la matière toxique. Lorsque l'absorption est plus lente que l'élimination, le poison peut même traverser l'économie sans y déterminer d'accidents ; c'est ce qui arrive dans le cas où le curare est ingurgité : l'absorption intestinale étant beaucoup plus lente que l'absorption sous-cutanée, le curare est expulsé à mesure

qu'il pénètre dans le sang et reste inoffensif. Cette inocuité du curare introduit dans le tube digestif, comparée à la gravité des accidents qu'il détermine dans d'autres conditions, avait beaucoup frappé les premiers observateurs. La possibilité d'avaler impunément cette substance, dont la moindre piqûre est mortelle, avait contribué au renom merveilleux dont elle jouit ; mais si l'on empêche l'élimination, comme je l'ai fait, en enlevant les reins ou en liant les vaisseaux émulgents, la mort est inévitable.

Les considérations précédentes nous expliquent suffisamment pourquoi le diabète artificiel par le curare et par la morphine est essentiellement temporaire ; mais cette explication ne peut convenir au cas du diabète par piqûre du bulbe.

L'exagération circulatoire des organes abdominaux qui succède à la piqûre du quatrième ventricule est également passagère : on voit après quelque temps diminuer la turgescence, la congestion cesser et avec elle cesser le diabète. On a expliqué le diabète artificiel par piqûre, et moi-même j'ai incliné à cette opinion, en supposant une paralysie des nerfs qui élargissent d'ordinaire le calibre des vaisseaux. S'il en était ainsi, si la section nerveuse avait pour effet direct la paralysie des vaso-moteurs, le trouble fonctionnel devrait persister aussi longtemps que la lésion : le diabète devrait être permanent. Il n'en est rien, et cette observation paraît plaider victorieusement contre l'hypothèse d'une action paralysante. Les paralysies durent nécessairement autant que la lésion nerveuse : elles persistent aussi longtemps que le tissu nerveux n'est pas rétabli dans son intégrité

première. Au contraire, l'excitation nerveuse est essentiellement temporaire, elle survit quelque temps à la cause qui l'a déterminée, puis elle s'éteint. Il semble donc que ce soit l'action instantanée de la piqûre du quatrième ventricule et l'irritation résultante qui soient causes de la suractivité circulatoire et du diabète. L'effet persiste autant que l'irritation. Si l'on renouvelle celle-ci, l'effet reparaît également ; on peut ainsi répéter plusieurs fois l'expérience sur le même animal, le rendre diabétique et le laisser revenir successivement à la santé.

Je crois, pour mon compte, que, dans ces cas, les phénomènes doivent être rattachés à l'excitation momentanée du bulbe produite par la piqûre. C'était d'ailleurs l'idée qui m'avait dirigé dans mes premières expériences.

Je résumerai donc mon opinion en disant : *Le diabète artificiel est produit par une excitation et non par une paralysie.*

Il faut maintenant encore montrer comment l'excitation nerveuse a pu déterminer la suractivité circulatoire du foie, cause première de la glycosurie, du diabète.

C'est un fait général que dans tous les organes, dans toutes les glandes, la suractivité fonctionnelle coïncide avec la suractivité circulatoire, en sorte que l'on peut considérer chaque appareil de l'économie dans deux états : dans l'état de repos, avec une circulation diminuée et appropriée à cet état, dans l'état de fonction avec une circulation suractivée.

Or, ces états sont eux-mêmes sous la dépendance

du système nerveux par deux ordres de nerfs. Les uns, formant le système nerveux vaso-moteur du *repos*, appartiennent au grand sympathique. Les autres, constituant le système nerveux de la *fonction*, appartiennent à l'appareil cérébro-spinal. Les vaso-moteurs du grand sympathique sont un frein, un modérateur qui ralentit la circulation locale, atténue la quantité de sang qui pénètre dans l'organe, réduit la rapidité de son cours et restreint ainsi la nutrition organique. Pour faire entrer l'organe en fonction, les nerfs cérébro-spinaux interviennent, dilatant les conduits, accélérant la circulation, produisant un effet tout contraire aux précédents.

Ces deux systèmes antagonistes ont été particulièrement mis en évidence par mes expériences sur la glande sous-maxillaire. J'ai montré que les filets du grand sympathique règlent la circulation ordinaire, qu'ils président au repos de la glande. Le nerf excitateur qui préside à son activité, vient de l'appareil cérébro-spinal, c'est la corde du tympan.

Les deux espèces de vaso-moteurs indépendants doivent se retrouver dans le foie et dans le rein. Il doit se rencontrer dans ces organes des nerfs vaso-constricteurs qui viennent du grand sympathique et d'autres vaso-dilatateurs qui viennent du centre cérébro-spinal. Ici, le nerf excitateur, l'analogue de la corde du tympan, celui qui agirait sur le foie pour activer sa fonction et sa circulation et augmenter la production du sucre, aurait précisément son point de départ, son origine dans le plancher du quatrième ventricule ; il continuerait son trajet dans l'épaisseur de la moelle jusqu'au niveau de

la première vertèbre dorsale, d'où il émergerait pour aller rejoindre le foie. C'est par son intermédiaire que la piqûre du bulbe retentirait sur la glande; son excitation passagère créerait le diabète artificiel passager.

Le mécanisme du diabète artificiel par le curare est foncièrement identique. Je pense en effet que le curare et la morphine sont des paralyseurs des nerfs moteurs ou autres parce qu'ils en sont d'abord des excitants qui les épuisent. Il y a bien longtemps que j'ai énoncé cette opinion que je crois très-générale et très-féconde, à savoir que toutes les causes qui épuisent les propriétés vitales d'un tissu ou d'un élément organique commencent par l'exalter (1). C'est ainsi que la strychnine paralyse les nerfs sensitifs, parce qu'elle en est d'abord l'excitateur. Or la première action du curare et de la morphine sur les nerfs est une irritation des extrémités périphériques ou centrales. On voit en effet l'animal curarisé ou morphinisé présenter au commencement de l'empoisonnement ou lorsqu'il en revient, une excitabilité, des mouvements, des soubresauts dans les membres et dans les parois du corps, qui témoignent d'une excitation des nerfs moteurs ou sensitifs. Les nerfs des glandes, y compris ceux du foie, éprouvent la même stimulation; les glandes salivaires sécrètent en abondance sous l'influence du curare; le foie serait dans le même cas. Une expérience très-nette prouve que la salivation curarique de la glande sous-maxillaire est due dans ce cas à une excitation de la corde du tympan. Sur un animal cura-

(1) *Leçons sur les anesthésiques*, p. 268, et *Leçons sur la chaleur animale*, p. 369.

risé, et dont la sécrétion salivaire coule avec abondance, on met à nu la corde du tympan, on la coupe ; à l'instant la sécrétion salivaire cesse. Cette sécrétion ne se faisait donc pas sous l'influence d'une paralysie, car la section de la corde du tympan l'a fait cesser instantanément. J'ajouterai qu'après cette section la corde du tympan est bien plus vite paralysée par le curare; c'est une remarque intéressante que j'avais faite depuis longtemps pour les nerfs moteurs ordinaires. Des phénomènes analogues se passent dans le rein ; il n'y a donc rien d'étonnant qu'il en soit de même dans le foie.

En résumé, les diabètes artificiels sont produits par excitation et non par paralysie nerveuse. Telle est l'interprétation qui me semble aujourd'hui la plus en rapport avec les faits physiologiques et pathologiques; car je suis, comme vous le savez, du nombre de ceux qui pensent que les explications physiologiques et pathologiques se confondent, et qu'il n'y a pas là en réalité deux sciences distinctes.

Toutefois, je ne voudrais pas repousser absolument l'hypothèse de la production du diabète artificiel par diminution de la destruction du sucre dans le sang. On sait en effet que la plus ou moins grande activité de la fonction respiratoire peut avoir une influence directe de la destruction du sucre dans le sang.

DIX-SEPTIÈME LEÇON

SOMMAIRE : Vues générales sur les relations qui existent entre le diabète et la fonction glycogénique du foie. — La formation du sucre dans l'économie animale est un phénomène physiologique qui peut servir de mesure à l'intensité des phénomènes vitaux. — La glycémie présente une oscillation physiologique incessante : influence des saignées et de l'abstinence. — Valeur du symptôme glycosurie. — Notions anatomo-pathologiques sur le diabète. — Le diabète a une cause plus profonde que le symptôme glycémie et glycosurie.

MESSIEURS,

Nos expériences sur le diabète artificiel laissent encore subsister des *desiderata*. Les phénomènes que nous avons produits sont, il est vrai, tout à fait analogues à ceux de l'état morbide, mais ils en diffèrent par un caractère essentiel : ils sont transitoires et non permanents. L'objet que nous pourrions nous proposer maintenant serait de réaliser expérimentalement un diabète permanent. Ce résultat, une fois obtenu, nous serions aussi près que possible du cas pathologique, du vrai diabète ; alors nous serions à même d'en observer les conséquences, d'en comprendre le mécanisme, et plus tard de le guérir.

C'est le but que nous tâcherons d'atteindre. Mais avant d'aborder ce terrain nouveau, il ne sera pas inutile de jeter un coup d'œil sur le chemin parcouru, et de résumer les résultats obtenus par nos recherches dans le

cours du semestre qui vient de s'écouler; nous pouvons les rassembler dans les propositions suivantes :

1° Il existe du sucre à l'état normal dans le sang et dans le foie.

La glycémie est un phénomène physiologique constant et inséparable de la nutrition.

Le fait avait été indiqué par moi-même autrefois. Cependant il paraît que je n'y avais pas assez insisté, car il n'a pas encore passé dans l'enseignement. Un grand nombre d'ouvrages de médecine n'en font pas mention. Il est vrai de dire que j'étais alors moins affirmatif qu'aujourd'hui, et que les examens cadavériques semblaient démentir mon assertion ou tout au moins atténuer sa généralité. Les raisons de ce désaccord nous sont connues maintenant. Nous avons démontré que le sucre se détruit si rapidement dans le sang après la mort que l'examen, pour être concluant, doit porter sur le liquide sortant tout chaud de la veine ou de l'artère.

De plus, j'admettais autrefois des circonstances morbides dans lesquelles le sucre pouvait disparaître complétement. Maintenant les faits étudiés dans des conditions plus précises me conduisent à affirmer que le sucre existe constamment et qu'il ne disparaît réellement du sang ou du foie qu'au moment de la mort ou immédiatement après. Je ne veux pas dire pour cela que le sucre en lui-même joue un rôle tellement important que sa présence seule entretienne la vie et que son absence entraîne nécessairement la mort. Non ; je le considère seulement comme une résultante des phénomènes interstitiels, comme un témoin de la nutrition,

qui ne disparaît que lorsque cette fonction vitale s'éteint.

2° Le diabète, caractérisé par la glycosurie, a pour condition nécessaire l'exagération préalable de la glycémie. Le sucre du sang double à peu près de quantité.

Lorsqu'il a atteint ces proportions, il est éliminé, il déborde par le filtre rénal. De là résulte que chez les diabétiques, au *summum* même de l'état morbide, la quantité de sucre du sang n'est pas supérieure à ce maximum que le liquide sanguin peut tolérer. Le surplus, lorsqu'il se forme, disparaît immédiatement par les urines. C'est pourquoi il peut y avoir des proportions énormes de glycose dans le liquide urinaire, jusqu'à 70 pour 1000. Il n'y en a jamais normalement plus de 2 à 3 pour 1000 dans le sang.

3° L'action du système nerveux s'exerce sur la glycogenèse par le foie, qui est l'organe sécréteur normal de cette matière ; elle agit toujours par l'intermédiaire des phénomènes de circulation.

Cette influence nerveuse, qu'on a longtemps considérée comme spéciale, sans analogue, entièrement *sui generis*, trophique, est en réalité une influence ordinaire, une action du genre de celle qui modifie tous les phénomènes sécréteurs.

4° Nos expériences nouvelles ont établi d'une manière plus précise l'analyse quantitative du sang, au point de vue du sucre qu'il contient. Nous avons démontré que dans l'état physiologique ce sucre provient du foie, et que l'opinion contraire est fondée sur un fait erroné, sur une expérience inexacte. Nous avons prouvé que tant qu'il y a du sucre dans le foie il y en a dans le sang et

que tant qu'il y en a dans le sang il en existe dans le foie.

Nous avons montré en quoi pouvaient pécher les recherches. Nous avons insisté sur les conditions dont l'expérience nous a fait connaître l'importance : principalement la nécessité d'agir instantanément sur le foie ou sur le sang au sortir des vaisseaux sanguins.

Nous pouvons résumer ainsi ces divers préceptes : 1° le dosage du sucre dans le sang doit être fait à la sortie même du vaisseau ; si l'on ne peut agir immédiatement sur le sang, nous employons pour empêcher la destruction du sucre qu'il renferme la méthode suivante : nous ajoutons au liquide sanguin son poids de sulfate de soude en petits cristaux avec un peu d'acide acétique cristallisable, ou même simplement un peu d'acide sulfurique ou chloridrique, ou au sulfate de soude. Des essais que nous avons faits nous ont convaincu que non-seulement le sucre par cette méthode reste longtemps sans s'altérer dans le sang, mais que, par l'addition des acides, la manifestation du dosage du sucre par les sels cupriques est rendue plus facile (1); 2° la fermentation est le moyen le plus sûr pour déterminer la réalité de l'existence du sucre dans le sang; mais pour en doser la quantité on doit avoir recours aux liqueurs cupriques.

5° Il faut examiner à part le sang des artères et des veines. Dans le système artériel, les proportions de sucre sont sensiblement constantes ; dans les veines, elles varient avec le point de l'économie que l'on considère.

(1) Voir mes expériences récentes dans *C. R. de l'Acad. des sciences*. 12 et 19 juin 1876.

Le sucre se détruit à la périphérie, dans les muscles : les veines des membres en renferment moins que les artères. Le sang veineux de la veine cave inférieure, au niveau des veines sushépatiques, est toujours au contraire le plus riche en sucre. Le sang de la veine sous-clavière droite, au niveau de l'abouchement du canal thoracique, pourrait présenter aussi une petite augmentation de sucre due à la richesse de la lymphe et du chyle qui est plus grande que celle du sang ; mais cela ne saurait constituer une origine du sucre pour le sang ; car ce sucre provient déjà du sang lui-même.

6° Le sucre se forme pendant la vie comme après la mort ; je montrerai bientôt qu'il en est de même de tous les phénomènes chimiques de l'organisme pour la formation de l'acide lactique, de l'acide carbonique, de l'urée, de la créatine, etc. Maintenant, messieurs, je désire terminer ces considérations en insistant de nouveau sur l'idée générale qui nous a servi constamment de guide.

Nous n'avons jamais voulu séparer, vous le savez, l'état physiologique de l'état pathologique, et nous avons vivement protesté contre cette idée erronée que la formation du sucre dans l'économie animale serait un phénomène pathologique ou cadavérique. Nous avons voulu montrer au contraire qu'elle est un phénomène physiologique qui mesure en quelque sorte l'intensité des phénomènes vitaux.

Le plus simple examen suffit pour s'en convaincre. Dans tous les êtres vivants, l'amidon, le glycogène ou la saccharose sont des réserves emmagasinées en vue de

phénomènes vitaux futurs; et toujours au moment où l'activité vitale se montre plus grande, le sucre apparaît par suite de la transformation de ces matières glycogéniques. La pomme de terre, les graines, accumulent de l'amidon dans leurs tubercules, leurs cotylédons; le bourgeon accumule de l'amidon à sa base; ils ne renferment pas de sucre tout d'abord ; mais au moment où la pomme de terre ou la graine germent, où le bourgeon pousse, l'amidon se liquéfie sous l'influence d'une diastase et le sucre apparaît. Dire que la germination, que le développement du bourgeon sont des phénomènes pathologiques, cadavériques, ce serait évidemment absurde.

La même chose a lieu chez les animaux. Les animaux à sang froid, qui s'engourdissent complétement, accumulent préalablement de la matière glycogène dans leur foie, même dans d'autres tissus. Alors il n'y a pas sensiblement de sucre dans les liquides de l'animal. Plus tard, quand l'animal se réveille, sort de la vie latente pour entrer dans la vie manifestée et active, vous voyez le sucre apparaître en quantité très-notable; direz-vous encore que la vie manifestée est un état cadavérique ou pathologique !

Il en est de même dans le développement organique. Dans le fœtus des mammifères, la glycogenèse n'est plus localisée, elle est généralisée ainsi que je l'ai établi; la glycémie est extrême, et j'ai montré qu'en plein développement le fœtus est diabétique. (Voy. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, t. XXXI, p. 659.) Les jeunes animaux chez lesquels la nutrition est plus

active ont plus de sucre que les animaux adultes. Les larves d'insectes, les chenilles, les vers à soie, accumulent dans leurs tissus de la matière glycogène, mais on ne constate point de sucre au premier moment; ce n'est que lorsque le développement de la mouche, du papillon, commence à s'accomplir que le sucre apparaît comme une conséquence nécessaire des phénomènes de combustion. Dans l'œuf des oiseaux, il en est encore de même; il y a d'abord accumulation de glycogène, formation de sucre pour servir aux phénomènes d'évolution organique; direz-vous donc que tous ces phénomènes, dans lesquels la glycogenèse apparaît comme une condition indispensable, sont des phénomènes pathologiques cadavériques? Évidemment non.

La physiologie est une science beaucoup plus générale et plus étendue que la pathologie. La physiologie est la science de la vie; la pathologie n'est que la science de la maladie. Mais celle-ci montre une certaine tendance à tout mesurer à son point de vue spécialisé.

Les médecins qui ont voulu considérer la glycogenèse comme un phénomène pathologique ou cadavérique ont, d'un côté, envisagé la question par une face trop restreinte et trop étroite; et de l'autre ils ont avancé une opinion erronée et en contradiction avec les faits.

Il est absolument inexact, et ce ne peut être que par l'emploi de procédés trop peu délicats qu'on est arrivé à dire que dans l'état de santé parfaite le sang de l'homme et des animaux ne renferme point de sucre, ou seulement des quantités indosables. Cela n'est vrai que pour les animaux en vie latente; dans la vie active,

cette substance existe toujours et d'autant plus que l'activité vitale est plus grande.

Il y a seulement un fait important qui a pu donner le change aux médecins et sur lequel je veux insister.

C'est qu'en effet, quand on trouble l'équilibre des fonctions vitales chez un animal, on voit généralement apparaître le sucre en beaucoup plus forte proportion. Ainsi, les pertes de sang augmentent la proportion de sucre dans ce liquide ; la diminution de pression dans le système circulatoire active la rapidité du courant sanguin et entraîne le sang sucré du foie en plus grande abondance pour réparer le déficit. Quoi qu'il en soit de l'explication, le fait est bien certain ; nous l'avons encore vérifié dans ces derniers jours et je veux vous rapporter quelques expériences que nous avons faites à ce sujet. On verra, par ces exemples, qu'il a une loi régulatrice des oscillations glycogénique dans l'organisme, s'appliquant à l'augmentation, à la diminution ou à la disparition du sucre, par suite de l'abstinence, de la saignée ou de la maladie. On verra, par exemple, qu'il y a d'abord augmentation de la quantité initiale, puis décroissance, diminution au-dessous de la quantité normale, et enfin disparition avec la mort.

A. — Sur un très-gros chien, vigoureux, nous avons fait une saignée de 80 grammes à l'artère carotide ; nous avons pris 25 grammes de sang, nous l'avons traité par le sulfate de soude et nous avons dosé la glycose.

Dans ce premier examen nous avons trouvé :

1re saignée : Sang artériel, 0gr,95 pour 1000.

L'animal étant toujours en bonne santé, mais soumis à l'abstinence complète, nous avons répété une nouvelle saignée à l'artère crurale après quatre jours, et nous avons trouvé les nombres suivants :

2e saignée : sang artériel, 1gr,40 pour 1000.

Le lendemain, l'animal étant toujours à l'abstinence, on fait une nouvelle saignée et l'on trouve :

3e saignée : sang artériel, 1gr,47.

Le lendemain, une nouvelle saignée est pratiquée dans les mêmes conditions et l'on trouve :

4e saignée : sang artériel, 1gr,47 pour 1000.

Le lendemain, animal toujours dans les mêmes conditions d'abstinence, on reprend du sang dans la même artère que la veille et l'on trouve :

5e saignée : sang artériel, 1gr,03.

Ainsi on voit que le sucre a augmenté d'abord par l'abstinence ; il a diminué à la fin parce que le chien commençait à devenir souffrant. On lui a alors donné de la viande, et trois jours après on a pratiqué une nouvelle saignée ; la proportion de sucre, au lieu de continuer à descendre jusqu'à la mort, comme cela serait arrivé si nous avions continué l'abstinence, était revenue à 1gr,15 ; elle tendait à reprendre son chiffre normal à mesure que l'état normal lui-même se rétablissait.

B. — Un chien de très-forte taille, bien nourri et vigoureux, présenta à la première saignée de la carotide 0gr,93 de glycose. Le lendemain l'animal fut de nouveau expérimenté ; on pratiqua le cathétérisme du

cœur; une seconde saignée à la carotide donna 1gr,17 de glycose; deux jours après l'animal devint malade (endocardite aiguë); une troisième saignée à la carotide donna alors 0gr,78.

Il résulte de ces expériences que lorsque l'animal est vigoureux et en bonne santé, il a moins de sucre dans le sang que lorsqu'il a subi des saignées répétées.

Nous avons pu d'ailleurs vérifier l'exactitude de ce fait dans maintes circonstances.

Toutefois, si l'on fait de fortes saignées à un animal, ce n'est pas immédiatement que l'augmentation de glycose se manifeste. J'ai souvent fait périr des animaux par une hémorrhagie rapide et la première partie du sang qui s'écoulait des vaisseaux, comparée à la dernière, souvent ne présentait pas de grande différence. Il faut attendre un certain temps pour que l'effet soit bien marqué. Cette expérience devient très-évidente quand après avoir, par exemple, pratiqué une légère saignée à la crurale chez un chien vigoureux et dosé le sucre, on détermine ensuite une perte de sang allant jusqu'à la syncope. On trouve le lendemain une dose plus considérable de sucre dans le sang qui a dû se renouveler.

Les animaux sur lesquels on a fait de longues expériences et provoqué de grandes hémorrhagies présentent cette augmentation de sucre dans le sang, au point parfois de paraître glycosuriques. Un chien qui, au début, avait présenté 1gr,56 de glycose dans le sang de la carotide, subit ensuite diverses expériences, et fut laissé affaibli et étendu pendant plus de trois heures sur la gouttière à expérience; le sang pris dans le même

vaisseau, la carotide, donna alors à l'analyse 3gr,30 de glycose.

Il y a donc dans la teneur en sucre des différences qui pourraient dépendre de l'expérience. D'où ce précepte important que pour faire des expériences comparatives très-concluantes, il faut opérer rapidement et simultanément, sur deux vaisseaux à la fois; enfin, retirer à l'animal le moins de sang possible.

Beaucoup de médecins voudraient voir dans ces faits la preuve que la glycémie est un état morbide. Cette interprétation est inexacte : elle excède la portée des expériences qui ne comportent pas une pareille conclusion, et elle en méconnaît la véritable signification.

Nous voyons simplement la glycémie être en rapport avec l'intensité des phénomènes nutritifs, de développement et de rénovation organique.

Or, chez un animal vigoureux, bien nourri, qui n'a pas à réparer, il est bien naturel que les phénomènes de nutrition, absolument connexes avec les phénomènes de développement, soient en quelque sorte équilibrés et qu'il y ait en conséquence très-peu de glycose formée.

Mais dès que l'animal a subi un affaiblissement, qu'il a éprouvé une perte sanguine, il doit réparer cette perte; le phénomène de régénération devient plus actif et aussitôt le sucre apparaît en plus grande quantité et proportionnellement au déficit qu'il faut combler. La saignée dont on ignore encore l'influence physiologique, a pour effet certain de provoquer ou d'accélérer dans le corps les rénovations organiques.

J'ai encore fait une observation importante relative-

ment aux oscillations de la glycémie, c'est que non-seulement les saignées ou d'autres affaiblissements augmentent la glycémie, mais qu'elles accentuent en même temps les différences entre les quantités relatives de sucre dans le sang artériel et les divers sangs veineux. A l'état normal, les différences glycémiques des diverses régions sont aussi faibles que possible.

Quelques expériences que je n'ai pas encore assez répétées m'autorisent cependant à penser qu'il y aurait, dans quelques cas, de la matière glycogène circulant en faible proportion dans le sang. Le contenu du vaisseau reçu dans une solution bouillante de sulfate de soude acidulée avec l'acide acétique, ainsi que je le recommande maintenant, fournirait la proportion normale du sucre. On verrait ensuite dans des échantillons du même sang retirés et abandonnés à eux-mêmes, la glycose augmenter d'abord puis diminuer jusqu'à disparaître. Le sang mourrait pour ainsi dire en perdant ses propriétés glycogéniques comme les autres tissus meurent en perdant leurs propriétés vitales. Il y aurait d'abord accroissement au-dessus du point normal, puis descente et diminution jusqu'à disparition complète en repassant par le chiffre initial. Nous avons vu bien clairement cette dernière partie du phénomène chez des chiens soumis à l'abstinence et saignés chaque jour jusqu'à la mort.

D'après tout ce qui précède, on pourrait exprimer ainsi la loi qui préside aux variations glycémiques du sang : la glycémie, ainsi que toutes les autres propriétés des liquides ou des tissus, manifeste une oscillation

physiologique incessante, une sorte d'équilibre instable perpétuel, en rapport constant avec la mobilité des phénomènes vitaux.

La glycémie normale correspond à l'équilibre le plus parfait entre les phénomènes nutritifs d'assimilation ou de désassimilation. Mais dès que cet équilibre nutritif est rompu, il tend à se rétablir et aussitôt la glycémie augmente, le foie fonctionne plus activement et fournit plus de sucre. Cette glycémie persiste, exagérée jusqu'à ce que l'état normal soit restauré ; ou bien elle s'épuise si la cause qui a rompu l'équilibre nutritif persiste, et alors sa suppression coïncide avec une terminaison fatale de l'évolution morbide.

En résumé je considère donc, pour employer le langage hippocratique, que la glycémie, augmentée dans les cas d'affaiblissement ou de trouble fonctionnel, est un effort, une tendance salutaire de la nature pour réparer les dommages de l'organisme. Au début de toute action perturbatrice ou morbide, il y a probablement glycémie exagérée ; ainsi s'expliquerait la glycosurie fugitive ou plus ou moins persistante constatée dans beaucoup de maladies. La glycosurie n'est là en effet que le symptôme d'une réaction physiologique commune à un grand nombre d'états divers.

Loin de regarder l'exagération de la glycémie comme un caractère pronostique grave, c'est le contraire qu'il faut considérer. C'est la vitalité qui réagit ; c'est un phénomène essentiellement réparateur et salutaire. Quand la glycémie baisse, diminue et s'éteint, c'est que la vitalité de l'organisme s'affaiblit et s'épuise ; c'est alors seu-

lement que commence, si l'on veut, l'état pathologique.

Dans le diabète, la glycémie, qui entraîne la glycosurie, n'est pas réellement la maladie. Au contraire il ne faudrait voir là qu'un effort de l'organisme pour se régénérer; un phénomène physiologique analogue aux phénomènes de développement organique, soit végétaux, soit animaux.

Les symptômes de la maladie diabétique s'expriment au médecin par un trouble, une exagération des phénomènes nutritifs ; la nutrition n'est pas éteinte, au contraire elle est exagérée. Comme je le disais dans une des premières leçons de ce cours, sous une forme paradoxale : pour devenir diabétique, il faut bien se porter. La glycémie diminue, et la glycosurie est impossible dans les maladies inflammatoires où la nutrition est directement atteinte. La cause du diabète est donc plus profonde que les causes de la glycémie, qui ne serait, je le répète, que l'expression d'une tendance physiologique salutaire. Le véritable élément étiologique du mal est la cause inconnue pour le moment qui amène l'affaiblissement organique primitif. C'est à cette cause qu'il faudrait s'adresser et non au symptôme glycémique et glycosurique. Cette cause retentit sur le foie pour produire la glycémie et pour amener une réaction puissante de tous les phénomènes réparateurs. Mais cette réaction finit par s'épuiser; la glycémie elle-même finit par diminuer quand le diabète, trop persistant, a épuisé l'effort organique qui tendait à la régénération.

Pour pénétrer dans l'étude de ces mécanismes complexes il faudrait tout d'abord posséder quelques don-

nées sur l'anatomie pathologique du diabète : malheureusement ces données nous manquent, et même il ne paraît pas que les autopsies de cas de diabète permanent et mortel soient près de nous fournir de sitôt des éléments utilisables pour la physiologie pathologique, à part toutefois des cas de lésions nerveuses plus ou moins comparables à celles que nous produisons artificiellement chez les animaux par la piqûre du quatrième ventricule.

Si en effet vous parcourez les descriptions des nécropsies faites par différents cliniciens, vous verrez que, pour le diabète, tous les organes ont été successivement incriminés et parfois avec des lésions de caractères absolument opposés.

Ainsi Seegen a constaté que le foie était hypertrophié et hyperémié dans la moitié des cas soumis à son observation (1). D'autres fois on a noté une accumulation de graisse dans cet organe (2) ; mais il n'y a pas, de l'aveu de tous les auteurs, une lésion hépatique constante pouvant être rapportée spécialement au diabète.

On a trouvé parfois le pancréas atrophié ou cancéreux, circonstance à laquelle M. Bouchardat attache une grande importance.

Les autres lésions sont, s'il est possible, encore moins caractéristiques, car elles paraissent être le résultat direct et de la polyphagie et de la polydipsie que présen-

(1) Seegen, *Der diabetes mellitus auf Grundlage Zahlreicher Beobachtungen* (Berlin, 1875).

(2) Kratschmer, *Weitere Versuche betreff der Behandlung des diabetes mellitus* (*Sitzber. d. S. trad. d. Wissensch.* Wien, 1874, t. XIX).

tent les diabétiques. C'est ainsi que l'on a signalé l'augmentation de volume de l'estomac; la dilatation des vaisseaux du rein et notamment de ceux du glomérule de Malpighi (1).

Les lésions cérébrales sont en général plus nettes quant à leur siége, sinon quant à leur forme anatomique : le plus grand nombre siége dans la région du quatrième ventricule (2), mais le plus souvent la lésion constatée n'est signalée par les auteurs que comme une hyperémie, une dilatation des petits vaisseaux, un développement exagéré de la gaîne lymphatique qui entoure les artérioles de la substance grise du bulbe. Des lésions analogues ont été rencontrées dans le cerveau, et dans la moelle épinière, par A. Dickinson (3) ; le même auteur donne la description d'un cas de sclérose milliaire de la moelle épinière observée chez un diabétique, mais il ne paraît regarder cette lésion médullaire que comme *associée* et non comme liée intimement au trouble nutritif qui a amené le diabète.

Vous le voyez, messieurs, je n'ai pas la prétention de croire que nous soyons encore arrivés à l'explication complète de la maladie diabétique; bien au contraire, nous avons vu que nous la connaissions moins que nous ne pensions. Qu'on se fasse l'opinion qu'on voudra de cette maladie, qu'on l'appelle une *distrophie* constitutionnelle ou autrement, ce sont des mots vides, derrière lesquels

(1) Arnoldo Cantani. Op. cit. (p. 344, planche II, fig. 4).

(2) Voyez le relevé des cas observés par Murray, Lienker, Potain, Pavey, etc., in Seegen (op. cit.).

(3) W. Honship Dickinson. *Diseases of the Kidney*. Part I. *Diabetes* (London, 1875).

nous ne parvenons pas à cacher l'ignorance où nous sommes de sa cause réelle. La physiologie nous fait voir dès aujourd'hui que nous avions une idée fausse sur la cause du diabète ; elle nous montre que ce n'est pas au symptôme physiologique, glycémie et glycosurie, dont le mécanisme nous est d'ailleurs parfaitement connu, qu'il faut s'attaquer ; c'est à une cause plus profonde que nous nous efforcerons de poursuivre, toujours à l'aide des investigations de la physiologie expérimentale. Car, il faut bien le reconnaître, ce que scientifiquement nous savons déjà sur le diabète, c'est par la physiologie que nous l'avons appris, et c'est encore par la physiologie que nous accomplirons tous les progrès qui nous restent à faire.

DIX-HUITIÈME LEÇON

Sommaire : Nouvelles expériences. — La glycémie normale, dans toutes les espèces animales, est indépendante de l'alimentation. — En est-il de même à l'état pathologique? — Traitements fondés sur le mode d'alimentation : leurs résultats. — Analyses du pain de gluten.

Messieurs,

Dans quelques leçons supplémentaires nous allons discuter des questions qui se rattachent encore au diabète dont nous avons traité dans notre cours précédent. Nous pourrons ainsi compléter quelques points particuliers et mettre notre sujet au niveau des recherches les plus récentes.

Parmi les points les plus importants à discuter relativement à la théorie du diabète, nous devons aborder tout d'abord la question du rôle de l'alimentation. La nature des aliments introduits dans le tube digestif a-t-elle une influence sur la fonction glycogénique normale, sur la glycémie physiologique? En a-t-elle sur la glycémie pathologique et sur sa traduction symptomatique, le diabète? Vous concevez l'importance de cette question, puis que jusqu'à ce jour les traitements les plus préconisés contre le diabète se réduisent à des règles de régime, à un choix d'aliments empruntés de préférence à tel ou tel ordre de substances animales ou végétales.

La présence du sucre dans l'urine est, vous le savez,

liée à la glycémie : ces deux termes de la question sont inséparables l'un de l'autre, et, au point de vue des recherches expérimentales, nous pouvons ne nous occuper que de la recherche de la glycémie : nos résultats en seront plus précis. La question se réduit donc à chercher si l'alimentation peut exercer une influence sensible sur la teneur glycémique du sang.

Toutes les expériences produites dans les leçons précédentes vous ont montré que le sucre existe dans le foie, et par suite dans le sang de l'homme et des animaux, quelle que soit leur nourriture, à jeun ou même dans l'état de vie fœtale. Il était du reste facile de prévoir qu'un phénomène aussi général et aussi fixe ne pourrait pas être soumis à l'éventualité d'une alimentation essentiellement changeante. Dans les conditions normales, rien de plus différent que le mode d'alimentation des diverses espèces animales, et cependant rien de plus constant que la composition de leur milieu intérieur, de leur sang, surtout au point de vue de la présence et de la quantité de sucre ; les uns, les herbivores, introduisent dans leur appareil digestif une grande quantité de substances féculentes ou sucrées, tandis que les autres, les carnivores, n'en prennent généralement pas ; et cependant nous trouvons que les quantités de matière sucrée sont exactement les mêmes dans le sang des uns et des autres.

En effet, si nous résumons en un tableau quelques expériences, prises en quelque sorte au hasard et dont nous aurions pu multiplier les exemples jusqu'à l'infini, nous trouvons :

	Quantité de sucre pour 1000 de sang.
Lapins en digestion (herbes)	1gr,25
	1 40
Chiens en digestion (viande)	1 32
	1 45
	1 10
	1 24
Lapin à jeun	1 17
Chien à jeun, bien portant	1 21
Chien à jeun et fébricitant	1 41
Homme bien portant (alimentation mixte)	1 17

Ainsi, vous le voyez, quelle que soit la nature de l'alimentation, chez les herbivores aussi bien que chez les carnivores, pendant la digestion, pendant l'abstinence, et même pendant la fièvre, le sang renferme toujours à peu près les mêmes proportions de sucre. Ces faits doivent vous paraître assez nets pour réfuter les théories qui ont placé dans l'alimentation la source de la matière sucrée du sang, et assez clairs pour démontrer, même *à priori* et en dehors des résultats expérimentaux précédemment exposés, qu'il doit exister dans l'organisme vivant une fonction glycogénique qui entretient et règle la quantité de la matière sucrée dans le sang et la rend indépendante des conditions variables de la digestion.

Du reste, cette indépendance de la composition constante du sang, par opposition à la variété infinie de la composition des matières alimentaires, cette constance de la teneur en sucre du sang, n'est qu'un cas particulier des grandes lois qu'il nous est déjà permis d'entrevoir sur la nutrition, l'absorption et la digestion. La digestion et l'absorption sont bien dis-

tinctes : tout ce qui est digéré, c'est-à-dire transformé par des sucs digestifs, n'est pas pour cela absorbé ; de l'état de saturation plus ou moins grande du milieu intérieur, peut résulter la non-absorption de principes alimentaires qu'on retrouve alors dans les fèces : ces principes n'ont fait que traverser le tube digestif et y être plus ou moins modifiés ; c'est ce qui arrive pour les graisses, lorsqu'on les fait entrer en trop grande proportion dans l'alimentation d'un animal. De l'état des surfaces gastro-intestinales qui président à l'absorption, c'est-à-dire au passage des substances choisies dans le produit de la digestion et admises dans le milieu intérieur, de l'état de ces surfaces peut résulter également la non-absorption : c'est ce qui arrive dans le choléra, où l'eau elle-même n'est pas absorbée dans le tube digestif.

Il est donc facile de comprendre, ce que du reste nous avons démontré directement par les expériences, que l'ingestion du sucre dans le tube digestif chez un sujet normal ne saurait avoir aucune influence directe sur la teneur en sucre du milieu intérieur. Dans celui-ci, le sucre, comme les graisses, peut n'arriver qu'en raison directe des quantités nécessaires pour maintenir et rétablir l'équilibre organique nutritif, et non en raison des quantités mises en contact avec la surface d'absorption intestinale.

C'est là une loi pour l'organisme en état de santé. Mais peut-il se faire que certains états pathologiques aient précisément pour résultat la rupture de cet équilibre, c'est-à-dire un trouble d'absorption intestinale

tel, que le sang reçoive plus de substances sucrées qu'il ne doit en contenir, plus qu'il n'a besoin d'en recevoir, si nous pouvons ainsi parler. Dans ce cas il y aurait glycémie, et diabète par excès de sucre provenant directement de la source alimentaire.

Cette hypothèse, nous devons la faire ; nous devons faire ici toutes les hypothèses possibles, mais nous devons aussi examiner aussitôt jusqu'à quel point elles peuvent se soutenir, voir si elles ne sont en contradiction ni avec les lois générales de l'organisme, ni surtout avec les faits.

Pouvons-nous concevoir un pareil trouble de l'absorption ? Nous ne saurions guère l'admettre comme possible qu'en le considérant comme le résultat d'une influence nerveuse, car le système nerveux, vous le savez, règle les absorptions comme les sécrétions. Malheureusement nous savons fort peu de chose sur les mécanismes par lesquels le système nerveux préside aux absorptions intestinales, et, en présence de cette lacune physiologique, nous ne saurions trancher la question du diabète considéré comme ayant sa source dans un trouble de l'absorption intestinale, par augmentation de l'absorption des substances sucrées.

Mais voyons les faits. Vous savez qu'un grand nombre de médecins, incriminant, dans le diabète, le régime et l'absorption intestinale, cherchent surtout à agir en modifiant l'alimentation. Or il est facile d'observer, et le fait a été établi par un grand nombre de cliniciens, que la proportion de sucre des urines augmente toujours après le repas, et que cette augmentation a lieu quelle

que soit l'alimentation. De plus, ces observations cliniques (1) montrent que ce maximum d'élimination de sucre a lieu de trois à six heures après le repas, ce qui représente un délai bien long, dans l'hypothèse où ce sucre proviendrait directement des matières absorbées. Ces faits ébranlent déjà les fondements de l'opinion de ceux qui croient à une relation constante entre la proportion des féculents ingérés et celle du sucre éliminé. Mais que penser en présence de malades qui sont soumis à un régime rigoureux, n'ingérant absolument aucune forme de substances amylacées, et cependant continuant à sécréter du sucre, à le faire évidemment aux dépens des aliments azotés, et aux dépens de leur propre substance comme le montre leur état de consomption et de maigreur? Enfin, si la théorie alimentaire du diabète était exacte, il faudrait regarder comme condamné à mort un malade auquel on fait ingérer de notables quantités de sucre, car on agirait alors sur lui dans le sens en apparence le plus favorable à l'exagération du diabète. Et cependant, je vous ai déjà cité des cas dans lesquels on avait pu donner régulièrement une certaine dose de sucre aux diabétiques, dans l'espoir de compenser ainsi les pertes qu'ils éprouvent, et je vous ai fait remarquer que si, dans ces cas, le traitement n'avait pas produit d'amélioration, il n'avait pas non plus aggravé l'état du malade. Plus récemment on a observé, pour certains aliments sucrés bien définis, l'absence complète

(1) Voy. Jordao, *Considérations sur un cas de diabète*. Thèse. Paris, 1857. — Sidney Ringer, *On the relative amount of sugar*, etc. (*Med. Chir. Transact.*, 1860)

d'influence amenée par leur ingestion sur la glycosurie (1). Külz a montré que le sucre de raisin était toléré ; que la mannite n'augmentait pas la quantité de sucre dans les urines, non plus que l'inuline. Il a enfin confirmé ce fait que l'ingestion de sucre de canne n'exerçait qu'une influence insignifiante sur la composition de l'urine des diabétiques.

Dans l'état physiologique cependant nous avons constaté que le sucre favorise la formation de la matière glycogène, soit en se fixant directement dans le foie après déshydratation, soit indirectement par une sorte de *théorie d'épargne* admise par certains auteurs, d'après laquelle l'organisme recevant du sucre garderait en réserve le glycogène qu'il forme dans le tissu hépatique. On a également constaté que certains principes hydrocarbonés, le sucre, la glycérine, et d'autres principes azotés, comme la gélatine, pourraient seuls donner naissance à la matière glycogène. De sorte que si par hypothèse on pouvait exclure ces divers principes glycogénifères de l'alimentation, on parviendrait à faire disparaître la glycémie et la glycosurie. Nous ne croyons pas que l'on puisse aujourd'hui poser ainsi le problème. Le rôle de l'alimentation nous semble beaucoup plus complexe. Nous ne croyons pas, au moins sans preuve, ainsi que nous l'avons dit souvent, à la nutrition directe, c'est-à-dire à la formation directe des principes immédiats organiques avec les principes immédiats alimentaires ingérés. Nous pensons que les matières alimen-

(1) Külz, *Beiträge zur Pathologie und Therapeutik des Diabetes mellitus* (Marburg, Elwert, 1875).

taires, peut-être même le sucre, se décomposent et arrivent à un état en quelque sorte indéterminé, d'indifférence chimique par suite des procédés digestifs. Ce sont toutes ces matières alimentaires tombées dans une sorte de chaos, ayant perdu leur individualité chimique, qui se groupent ensuite dans un équilibre nouveau, compatible avec l'atmosphère organique au sein de laquelle elles se rencontrent.

Nous pensons donc que les données de la science sont encore insuffisantes pour trancher la question de l'influence de l'alimentation sur le diabète ; mais en attendant nous sommes portés, ainsi que M. Boussingault, à condamner la pratique des régimes exagérés auxquels on soumet aujourd'hui les diabétiques (1).

(1) Voy., à l'Appendice, le mémoire de M. Boussingault sur l'analyse du biscuit de gluten.

DIX-NEUVIÈME LEÇON

Sommaire : Autres origines possibles du sucre chez le sujet sain et chez le sujet malade. — Glycogène des muscles. — Le glycogène ne se transforme pas en sucre dans les muscles. — Fermentation lactique. — Conditions expérimentales artificielles où l'on peut constater du sucre dans les muscles. — Se passerait-il quelque chose de semblable chez l'individu diabétique ?

Messieurs,

Nous avons examiné, dans la leçon précédente, la question de l'origine alimentaire du sucre du sang, et nous avons vu, suivant nous, ce fait capital que chez l'individu normal la glycémie physiologique est absolument indépendante de la nature de l'alimentation. Nous avons également agité la question de savoir si, par suite de troubles pathologiques non définis, mais probablement de nature nerveuse, l'alimentation pouvait venir exercer une influence directe sur la glycémie et par suite sur la composition de l'urine du diabétique.

Pour compléter la revue des sources plus ou moins possibles du sucre chez les diabétiques, nous devons rechercher aujourd'hui s'il peut y avoir dans l'organisme sain ou malade d'autres sources glycémiques que le foie.

Au point de vue physiologique, la réponse à cette question est très-simple. Le foie est une source de sucre parce qu'il contient et produit la matière glycogène

qui se transforme en sucre. D'autres organes, d'autres tissus renferment-ils, comme élément constituant, de la matière glycogène ?

Chez l'embryon, vous le savez, cette matière se rencontre ailleurs que dans le foie : elle se trouve chez les uns dans le placenta, chez les autres dans la membrane amniotique, et les couches particulières de tissu de ces organes, renfermant la matière glycogène, constituent pendant la vie fœtale de véritables organes glycogéniques dans lesquels s'accomplit la fonction qui plus tard se localisera dans le foie : aussi l'embryon a-t-il du sucre dans le sang, et si bien qu'il est, comme je l'ai démontré, normalement diabétique, et il est diabétique par l'active fonction glycogénique du placenta comme plus tard l'adulte pourra le devenir par le foie.

Les muscles de l'embryon contiennent aussi de la matière glycogène, et nous avons à voir si cette matière glycogène subit l'évolution qui ailleurs la transforme en sucre.

Mais remarquons d'abord que parmi les tissus qui, en dehors du foie, renferment de la matière glycogène chez le fœtus, il n'en est qu'un qui continue à présenter à un degré plus ou moins prononcé cette propriété chez l'adulte. C'est le tissu musculaire. Ainsi, en cherchant chez l'adulte quels organes, quels tissus, autres que celui du foie, pourraient devenir une source accessoire et anormale de sucre, il n'y a que le tissu musculaire auquel nous ayons à nous adresser.

Les muscles peuvent-ils normalement remplir une fonction glycogénique? pourrait-on, dans des cas patho-

logiques, voir apparaître en eux une transformation de ce genre? Telles sont les limites précises de la question.

Or à l'état normal il ne se fait jamais de sucre dans les muscles; toutes nos expériences sont on ne peut plus décisives à ce sujet; la matière glycogène du muscle subit incessamment une fermentation lactique, et c'est là, chez l'animal vivant, comme sur le cadavre, la seule transformation de la substance glycogène du muscle. Il me sera facile de vous le démontrer, en vous rappelant quelques-unes des expériences dont vous avez été déjà témoins, et en étudiant la question, comme pour le foie, d'une part sur le tissu de l'animal vivant, et d'autre part sur le tissu du cadavre.

D'abord sur l'animal vivant, dans les circonstances où on voit la matière glycogène du muscle diminuer et même disparaître comme à la suite de contractions violentes et prolongées, ou par l'effet de l'inanition, on ne voit jamais la matière glycogène se transformer en sucre. Vous savez que les expériences propres à permettre une constatation de ce genre sont très-simples. Le sang de l'artère du muscle nous montre tout ce qui entre dans le muscle, le sang de la veine nous montre tout ce qui en sort, c'est-à-dire tout ce qui y a été produit. Or jamais le sang veineux du muscle ne se montre plus chargé de sucre que le sang artériel; comme dans tous les sangs veineux, excepté celui du foie, le sucre y est moins abondant que dans le contenu des artères. Chez l'animal vivant le sucre se détruit donc dans les muscles et ne s'y forme pas.

L'expérience du foie lavé vous est aujourd'hui trop

familière pour que j'aie besoin de vous rappeler que la substance glycogène continue à se transformer en sucre dans le foie du cadavre, dans le foie extrait du corps et abandonné à l'air libre. Se passerait-il quelque chose d'analogue dans les muscles? L'expérience répond d'une manière négative. Jamais dans les muscles de l'animal mort, dans les muscles extraits du corps et laissés à l'air libre, il ne se forme de sucre. Que devient donc la matière glycogène ? elle subit encore la fermentation lactique, et l'acidité du muscle est la conséquence de cette fermentation. On a même cru pouvoir poser en règle générale que rigidité musculaire et réaction acide du muscle étaient deux phénomènes essentiellement liés l'un à l'autre. Il n'en est rien ; les deux phénomènes ne sont pas liés l'un à l'autre : c'est la présence de substance glycogène qui est le terme antérieur et nécessaire de la réaction acide du muscle, cette réaction provenant essentiellement de la fermentation lactique de la matière glycogène. Si, en effet, on fait périr un animal après avoir fait disparaître le glycogène de ses muscles, la rigidité cadavérique se produira quoique le muscle conserve la réaction alcaline. A cet effet, il suffit de faire périr l'animal de faim par abstinence, qui a pour résultat de priver complétement le tissu musculaire de matière glycogène ; dès lors les muscles rigides ne sont pas acides : donc pas de glycogène dans le muscle, pas d'acide lactique dans son tissu. Un exemple nous en est encore fourni par les muscles des crustacés en général, et notamment de l'écrevisse, sur laquelle il est très-facile de faire l'expérience. Ces muscles ne contiennent pas

en dehors de la mue de matière glycogène. Aussi, après la mort, entrent-ils en rigidité tout en conservant leur réaction alcaline. (Voyez à l'Appendice des expériences particulières à ce sujet.)

Nous pouvons conclure de tous ces faits, qu'à l'état normal la matière glycogène du muscle ne subit en aucune circonstance la transformation en sucre, et que les muscles, loin d'être une source du sucre du sang, représentent un des lieux de destruction de ce sucre, soit à l'état de matière sucrée, soit à l'état de glycogène.

Mais, dira-t-on, dans la fermentation lactique de la matière glycogène du muscle, l'une des phases de la transformation doit être représentée par la matière sucrée. Cela est probable, d'après ce que nous savons de par la chimie, mais cette phase, d'après ce que nous enseigne l'expérimentation, est si rapide, que jamais nous ne pouvons saisir cet état de passage dans les conditions physiologiques, et que jamais, c'est là le fait important, le sucre provenant du glycogène et se transformant en acide lactique ne sort du muscle; jamais il n'apparaît dans le sang veineux venant du tissu musculaire.

Mais il est un moyen de constater ce sucre comme état intermédiaire entre la substance glycogène et l'acide lactique. Pour saisir cette phase rapide de transformation, il suffit de rendre la transformation aussi lente que possible. A cet effet nous prenons du tissu musculaire de fœtus, le cœur par exemple, qui nous présente une masse charnue bien distincte et bien définie. Nous plaçons cette masse dans de l'eau alcoolisée, et au bout

de quelques jours nous constatons que l'eau contient du sucre. Il suffit même, si l'on opère à une température très-basse, d'injecter simplement le tissu musculaire avec de l'eau pure. Dans tous ces cas, la fermentation est assez ralentie pour rendre perceptible la phase correspondant à la présence du sucre.

Pourrait-il, dans certaines formes pathologiques non définies, se passer quelque chose de semblable? Un trouble morbide, agissant peut-être encore par un mécanisme nerveux, pourrait-il avoir pour effet de ralentir la fermentation lactique du glycogène du muscle au point que le sucre, étant intermédiaire entre la matière glycogène et l'acide lactique, existât dans le muscle d'une manière sensible et relativement durable? La durée de cet état pourrait-elle être telle, que le sucre pût alors se diffuser dans le sang qui baigne le muscle et en sortir même avec le courant veineux? Le muscle qui normalement est un lieu de destruction du sucre pourrait-il alors devenir une véritable source du sucre du sang? Ce sont là autant de questions que nous nous contenterons de poser pour le moment, n'ayant pas les éléments expérimentaux nécessaires pour les résoudre.

Mais sans nous décider ni pour l'affirmative ni pour la négative, nous devons faire remarquer que si plus tard l'expérience venait à se prononcer pour ou contre cette hypothèse, il nous est démontré dès maintenant que cette nouvelle source de glycémie pathologique ne se ferait nullement en contradiction avec les lois de la physiologie. Dans tous les cas, du sucre doit se faire dans les muscles; à l'état normal cette production

n'existe pas de fait, car elle ne représente qu'une phase insaisissable de la transformation de la matière glycogène en acide lactique. La présence constatable du sucre dans le muscle et dans son sang veineux, à l'état pathologique, ne prouverait nullement que l'état morbide a changé les propriétés du muscle, renversé son mode de nutrition, interverti l'ordre des phénomènes chimiques dont il est le siége; elle prouverait simplement que ces phénomènes s'accomplissent plus lentement, elle montrerait un changement non dans la nature, mais seulement dans le degré et la durée des actes d'assimilation et de désassimilation.

VINGTIÈME LEÇON

Sommaire : Examen général des troubles de nutrition. — La nutrition n'est pas *directe*. — La digestion est distincte de la nutrition. — Aliments de réserve. — Rôle du foie. — Le diabète résulte d'une suractivité fonctionnelle du foie. — Aussi cet organe ne doit-il pas présenter de lésions anatomiques. — Lésions anatomiques qui sont la *conséquence* de la glycémie exagérée. — Conclusions générales.

Messieurs,

Les phénomènes que nous avons étudiés et les questions diverses que nous avons dû nous poser dans les leçons précédentes nous ont amenés à considérer le diabète comme une série de troubles de la glycogenèse et de la nutrition. Or, comment pourrions-nous préciser la nature de ces troubles pathologiques de la nutrition, alors que ces phénomènes complexes nous sont encore si peu connus dans leurs formes physiologiques.

Sous le nom de nutrition, on désigne d'une manière générale l'ensemble des phénomènes par lesquels les matières albuminoïdes, les amylacées et les graisses sont introduites dans le tube digestif, y subissent une série d'élaborations, passent dans le sang, et enfin sont assimilées par les éléments anatomiques.

Mais, de ce que des matières albuminoïdes, grasses, amylacées ou sucrées sont introduites dans le tube digestif, est-ce une raison de croire que ce sont ces mêmes

substances qui sont assimilées directement par les tissus? C'est ce qu'on a pensé longtemps, et c'est à cette manière de voir que l'on peut donner le nom de théorie de la *nutrition directe*. Avec elle il n'y a d'assimilé que les composés organiques que l'animal trouve tout formés dans ses aliments et, sous ce rapport, il faudrait établir une limite tranchée entre le règne végétal et le règne animal, ce dernier ne pouvant rien former en lui-même, ni albuminoïdes, ni graisses, ni hydrocarbures, mais étant obligé d'emprunter tous ces composés aux organismes végétaux qui semblent avoir été créés tout exprès pour lui préparer d'avance les principes de sa nutrition. On admet dans cette théorie que les principes alimentaires entrent tout faits dans le sang et que tous les éléments de nutrition et de sécrétion y sont contenus, qu'en un mot l'organisme animal n'est qu'un filtre et un fourneau.

Je me suis assez élevé contre cette théorie dans le cours de ces leçons, pour n'avoir pas à y revenir ici. Je veux seulement aujourd'hui, à propos du diabète, considéré comme trouble général de la nutrition, vous montrer que la nutrition, loin d'être directe, se compose d'une série de métamorphoses régressives et progressives, dont malheureusement la nature, et surtout les *processus* chimiques, ne nous sont que très-imparfaitement connus.

On dit souvent et vulgairement qu'il n'y a que ce qu'on digère qui profite à l'organisme, mais cet aphorisme est encore loin de la vérité, car, outre les substances qui peuvent traverser le tube digestif et qui sont

rejetées sans y subir aucune modification, les aliments peuvent être parfaitement digérés et cependant ne fournir aucun principe utilisé par l'organisme. Nous avons observé maintes fois des phénomènes de ce genre chez les animaux, chez des chiens, qui, à la suite de divers ébranlements amenés par les vivisections, manifestaient une voracité très-grande, la satisfaisaient largement, digéraient et faisaient, comme nous avons pu nous en assurer, du chyme et du chyle, et cependant maigrissaient et ne tardaient pas à périr comme d'inanition. C'est ce qui peut arriver chez les diabétiques qui digèrent souvent très-activement, mais se nourrissent mal. Nous devons en conclure que parmi les nombreux termes dont se compose la nutrition, le terme digestion peut s'accomplir normalement et les autres être supprimés ou troublés; cela indique en un mot qu'il faut distinguer la digestion de l'absorption intestinale, et l'absorption intestinale elle-même de l'assimilation.

La nutrition est si loin d'être *directe*, que nous pouvons considérer, ainsi que nous l'avons déjà dit, la digestion comme une sorte de décomposition des principes alimentaires, réduisant ces principes à certaines formes d'éléments indifférents, aux dépens desquels l'organisme, selon ses besoins, reconstitue les composés qui sont nécessaires pour rétablir l'équilibre de ses dépenses.

L'une des premières phases de ce travail de composition et de reconstitution serait donc un travail de décomposition qui se passe dans la membrane muqueuse digestive; cette phase est représentée par le phénomène qu'on désigne habituellement sous le nom d'absorption

intestinale. Je pense que l'absorption digestive est d'une tout autre nature que les absorptions ordinaires. J'admets, d'après mes expériences, qu'il y a à la surface de la membrane muqueuse intestinale une véritable génération d'éléments épithéliaux qui attirent et modifient les principes premiers résultant de la dissolution digestive, les élaborent avant de les faire passer dans les vaisseaux. La digestion ne serait donc point une absorption alimentaire simple et directe. Pour préciser encore mieux les termes, nous pourrions dire que les aliments dissous et modifiés par les sucs digestifs dans l'intestin ne forment qu'une sorte de blastème générateur, dans lequel les éléments anatomiques trouvent les matériaux de leur nutrition et de leur activité fonctionnelle. Mais les principes alimentaires, une fois incorporés au milieu intérieur, ne sont pas aussitôt et tels quels assimilés par les divers tissus. Ici encore viennent s'interposer de nouveaux phénomènes, qu'il nous a été donné d'éclaircir notamment pour ce qui est de certains hydrocarbures. Je veux parler du rôle créateur de réserve que jouent certains viscères, qui, interposés sur le parcours du sang venant de l'intestin, élaborent, produisent ou emmagasinent diverses substances, pour ne les livrer à la consommation des tissus que dans des conditions auxquelles préside le système nerveux. Ces stations de réserve nous les avons mises en toute évidence pour les matières glycogènes et sucrées ; le lieu de leur emmagasinement nous l'avons démontré dans le foie.

Aussi avons-nous admis que le diabète, au point de vue de son origine hépatique, la seule connue, la seule scien-

tifiquement analysée jusqu'à ce jour, n'est autre chose qu'un trouble de nutrition, portant précisément sur ce phénomène de dépôt de réserve auquel peut-être tous les autres principes assimilables sont également soumis.

Dans ce cas, voici de quelle manière on pourrait concevoir la physiologie pathologique du diabète : par suite d'un travail de désassimilation excessif l'organisme use incessamment et d'une manière exagérée le dépôt de réserve dont le foie est le siége ; le sucre est versé dans le sang en quantité anormale, d'où hyperglycémie et glycosurie ; mais la source hépatique n'est pas épuisée pour cela, elle continue à assimiler les matériaux propres à former le glycogène et par suite le sucre ; elle redouble, pour ainsi dire, d'activité pour remplacer le sucre éliminé, elle épuise l'organisme pour suffire à cette production, à cette dépense désordonnée en matière sucrée.

Il paraît donc évident, ainsi que l'expérience l'a d'ailleurs prouvé, que chez le diabétique le foie n'a pas perdu ses fonctions ; il pèche au contraire par un fonctionnement trop actif, par une vitalité exubérante. De sorte qu'il n'est pas étonnant que l'anatomie pathologique soit muette sur les cas de diabète dégagés de toute complication ; il ne s'agit pas ici d'un trouble imputable à une lésion anatomique qui empêche la fonction ; il s'agit d'un trouble fonctionnel sur lequel l'inspection cadavérique ne saurait donner aucun éclaircissement. Lorsqu'un muscle est convulsé, il n'est pas anatomiquement lésé pour cela ; sur le vivant son

trouble fonctionnel est facile à constater ; sur le cadavre on ne trouvera pas de lésion anatomique ni une modification de la structure musculaire.

Il n'y a donc pas, il ne saurait y avoir de lésion hépatique chez les simples diabétiques; l'excès de fonctionnement n'est pas le résultat d'un état anatomo-pathologique, on ne saurait même concevoir *a priori* l'association possible de ces deux ordres de phénomènes absolument distincts.

C'est ce que trop souvent les médecins paraissent se refuser à comprendre. Dernièrement encore un médecin d'une de nos grandes stations thermales me faisait des objections basées sur l'examen du foie de nombreux diabétiques que l'on traite par les eaux alcalines. « Vous localisez le diabète dans le foie, me disait-il; mais chez la plupart des malades diabétiques qui nous arrivent à Vichy le foie est parfaitement sain. » Il ne saurait en être autrement, d'après ce que j'ai dit précédemment, et, pour me résumer en un mot, l'altération anatomo-pathologique des tissus arrête les fonctions; or le foie du diabétique fonctionne toujours avec énergie : donc, dans ce cas, il n'y a pas d'anatomie pathologique pour le foie du diabétique.

Cette règle est-elle absolue? Oui, si nous précisons bien les termes de la question. D'abord le diabète peut n'être qu'une simple excitation fonctionnelle du foie, sous l'influence nerveuse ou autre; il n'y a pas encore de lésion hépatique appréciable à nos moyens d'investigation ; mais il peut y en avoir consécutivement et alors le diabète cesse. Vous vous rappelez le cas que nous avons

cité (voyez page 355) d'un diabétique qui fut atteint de cirrhose. Au début, lorsque le malade avait son foie simplement excité, il était diabétique; plus tard, quand la lésion anatomo-pathologique de la cirrhose survint, il cessa d'être diabétique, parce que la fonction glycogénique avait été diminuée, puis éteinte. Donc il faut avoir le foie anatomiquement sain pour être diabétique.

Mais il survient des lésions anatomiques qui sont la conséquence de la glycémie elle-même, et ces lésions peuvent se rencontrer alors soit dans le foie, soit dans d'autres tissus ou organes.

Vous savez en effet que le sang, comme milieu intérieur dans lequel vivent tous les éléments anatomiques de l'organisme, présente et doit présenter normalement une composition à peu près constante. Parmi ses éléments de composition constante se trouve le sucre. Dès que cette substance y est surabondante, l'excès en est si sensible à l'organisme, que le filtre rénal l'élimine aussitôt; mais si la source hépatique continue à en produire plus que la dose normale, les tissus, malgré cette élimination incessante, sont toujours baignés par un sang trop sucré. Or ce contact peut amener en eux des troubles et des lésions matérielles, qui elles-mêmes peuvent constituer l'un des principaux dangers de l'hyperglycémie. Nous ne savons encore rien sur le mécanisme pathologique de l'action de cet excès de sucre dans le sang.

Il pourrait peut-être vous paraître arbitraire de supposer ainsi les tissus divers atteints par la présence en excès d'une substance qui est l'un des éléments consti-

tuants du sang. Mais vous reconnaîtrez bien vite que cette vue est tout à fait d'accord avec ce que nous enseigne la physiologie, si vous reportez votre pensée aux troubles terribles que peut produire la présence en excès dans le sang d'un principe encore plus indispensable lorsqu'il est à dose normale, d'un principe qui caractérise le sang artériel, et qu'on peut considérer comme le *pabulum vitæ* par excellence, comme disaient les anciens. Je veux parler de l'oxygène. Vous savez, en effet, que les expériences de M. P. Bert sur l'influence de l'air comprimé l'ont amené à la découverte de ce fait singulier et bien inattendu, à savoir que l'oxygène suffisamment condensé exerce une action des plus toxiques. Lorsqu'on place un animal, un chien par exemple, dans l'oxygène pur à la pression de 5 ou 6 atmosphères, ou, ce qui revient au même, dans de l'air ordinaire à la pression de 20 atmosphères, l'animal présente des symptômes véritablement effrayants, qui consistent en des attaques analogues à celles que produit la strychnine. Ces accidents débutent dès que le sang artériel, au lieu de la proportion normale de 18 à 20 centimètres cubes d'oxygène pour 100 centimètres cubes de sang, en contient de 28 à 30. Si la proportion s'élève jusqu'à 35 centimètres cubes, la mort est la règle.

Si nous ne pouvons encore saisir d'une manière aussi frappante tous les troubles que doit exercer la présence en excès du sucre dans le sang, il est quelques symptômes classiques du diabète qui s'expliquent par cette hyperglycémie et qui nous donnent une idée des conditions nouvelles créées dans le milieu intérieur. Il s'agi-

rait de la soif intense qui tourmente constamment les diabétiques ; il est des malades qui boivent 15 et 25 litres de liquide par jour, sans apaiser leur soif. C'est qu'en effet le sang du diabétique étant plus riche en sucre, c'est-à-dire plus concentré, plus riche en matériaux solides que le sang normal, le sang doit, par endosmose, attirer à lui les liquides des tissus. Cette hypothèse n'est pas purement gratuite, elle est confirmée par ce fait que chez le diabétique l'eau ingérée n'est pas éliminée de la même manière que chez l'individu sain ; elle passe beaucoup plus lentement dans les urines ; nous avons déjà attiré votre attention sur ce fait. L'explication en est simple et se rapporte à ce que nous disions à l'instant; c'est que lorsque le diabétique boit, l'eau absorbée vient diluer le sang, mais comme les tissus ont cédé au milieu intérieur une partie de leur eau, ils enlèvent alors par extraction exosmotique au sérum du sang la quantité d'eau qu'ils avaient précédemment perdue. C'est pour cela que la diurèse, c'est-à-dire l'évacuation abondante d'urine, ne se fait pas, après l'ingestion d'eau, aussi rapidement chez le diabétique que chez l'individu sain.

Il est un tissu particulier dans lequel il est très-facile de constater la perte d'eau que nous venons d'indiquer d'une manière générale. On sait que lorsque sur une grenouille on introduit dans le tube digestif une forte dose de sucre, telle que son absorption amène le sang à un haut degré de concentration, on voit bientôt le cristallin devenir opaque, parce qu'il cède une partie de son eau au sérum sanguin ; dès que l'on remet l'animal

dans les conditions nécessaires pour que le sang reprenne son eau normale de constitution et rende au cristallin et aux divers tissus celle qu'il leur avait empruntée, l'opacité cristalline disparaît aussi rapidement qu'elle s'était montrée : un phénomène analogue semble se produire par le fait de l'hyperglycémie; il est connu des cliniciens sous le nom de *cataracte diabétique*, et dans ce cas l'opacité du cristallin doit sans doute être expliquée par la soustraction d'eau que la lentille a subie, lentement il est vrai, car la cataracte diabétique ne se montre que dans les dernières périodes des diabètes graves; mais c'est que la concentration du sang n'est pas, par l'hyperglycémie, aussi intense et aussi brutale que celle produite par l'expérience précédente sur la grenouille.

Cet exemple n'est pas le seul qui nous montre l'état de souffrance des tissus et les lésions anatomiques qu'ils peuvent présenter, lésions qui sont toutes conséquences et non causes du diabète, c'est-à-dire de l'hyperglycémie. C'est à ces alternatives de déshydratation et d'hydratation des tissus qu'il faut peut-être aussi rapporter les gangrènes qu'on observe dans certains diabètes graves.

D'une manière plus générale, les troubles éprouvés par les tissus sous l'influence de l'hyperglycémie sont marqués par la quantité d'urée que renferment les urines. Des analyses nombreuses, ainsi que nous le verrons, semblent conduire à cette conclusion générale que l'excrétion d'urée ne se fait pas chez le diabétique comme chez le sujet sain. Si les uns ont trouvé que la proportion d'urée était diminuée, si les autres l'ont trouvée

augmentée dans les urines des vingt-quatre heures, ces résultats différents tiennent sans doute à ce que les analyses n'ont peut-être pas été faites dans des conditions identiques, c'est-à-dire que tantôt elles ont rapport à des diabétiques très-avancés, tantôt à des diabétiques au début de la maladie. Il paraît permis d'admettre que dans certains cas avancés, la proportion d'urée est considérablement augmentée, les tissus s'usent plus vite, si nous pouvons ainsi dire. De là l'amaigrissement et la consomption des malades.

En résumé, par sa cause première, comme par les complications qui en sont la conséquence, le diabète est donc essentiellement caractérisé par des troubles de la nutrition générale. Telle est la proposition que je vous présentais au début de cette leçon. La revue rapide à laquelle nous venons de nous livrer, nous indique vaguement quels sont ces troubles, mais elle nous montre aussi combien il s'en faut que nous soyons en état de donner la théorie précise de chacun d'eux. C'est qu'en effet la physiologie normale de la nutrition nous est encore très-peu connue : ignorant le mode d'association et la marche des nombreux rouages qui président à cette fonction, comment pourrions-nous connaître le mécanisme des troubles qui s'y manifestent?

On le voit, dans la série de questions encore douteuses que je me suis attaché à soulever dans ces dernières leçons, nous avons été obligés de reconnaître que des notions précises sur les phénomènes morbides, sur les lésions anatomiques dont nous avons dû soupçonner l'existence, nous manquaient encore. Néanmoins il

résultera, je l'espère, de cet aveu d'ignorance, un enseignement général d'une haute importance, et dont l'application est comme la base et le couronnement de toutes nos recherches, c'est que toute étude médicale doit avoir comme point de départ la connaissance de la fonction normale dont on veut étudier les troubles. Si, dans le diabète, toutes les obscurités pathologiques ne sont pas encore élucidées, c'est que la connaissance des fonctions normales correspondantes est encore imparfaite. C'est donc seulement en travaillant à compléter les données physiologiques de la question que nous pourrons trouver les éléments de la théorie pathogénique, et c'est par cette double connaissance que nous serons maîtres d'agir sur le phénomène morbide : la physiologie ainsi comprise sera, vous le voyez, le seul guide certain de la pathologie et de la thérapeutique.

VINGT ET UNIÈME LEÇON

Sommaire : Exposé critique des théories actuelles sur la pathogénie du diabète. — Ces théories reposent toutes sur la glycogenèse animale, mais elles supposent résolues des questions que la physiologie laisse encore indécises. — Difficulté des expériences. — Nos tentatives expérimentales relativement à l'origine alimentaire du glycogène (expériences sur les larves de mouches, asticots). — La glycosurie et l'azoturie.

Messieurs,

Nous consacrerons cette dernière leçon à une indication rapide des opinions que les médecins contemporains ont émises relativement à la théorie du diabète et de son traitement. Cette revue sera destinée à vous montrer que la doctrine médicale du diabète est aujourd'hui entièrement entrée dans la voie physiologique de la glycogénie, mais qu'en même temps on se hâte trop souvent de combler par des vues purement hypothétiques les lacunes que laissent encore subsister les recherches physiologiques : cette tendance toutefois n'est blâmable que lorsqu'elle en arrive, après avoir développé ces hypothèses, à les considérer comme des faits établis et pouvant se passer du contrôle de l'expérience. Examinant les opinions de quelques-uns des auteurs qui ont écrit récemment sur ce sujet, nous vous signalerons, au point de vue critique, les parties de leurs théories qui nous semblent encore hypothétiques.

Seegen (1) pense que le diabète consiste en une transformation exagérée du glycogène du foie en sucre, sous l'influence de causes nerveuses. Pour lui, les différentes formes du diabète tiendraient à des variétés *qualitatives* du contenu glycogénique du foie, le glycogène formé par les hydrocarbures différant de celui fourni par les albuminoïdes. Les faits sont contraires à cette vue; car, quel que soit l'aliment ingéré, il produit toujours un seul et même glycogène. D'ailleurs vous voyez que Seegen est d'accord avec nous pour placer dans le foie l'origine première du sucre formé en excès par le diabétique; mais il ne s'appuye que sur des hypothèses pour assigner au sucre pathologique des *sources chimiques* spéciales.

Cantani (2) avance que, dans le diabète, il n'y a pas seulement excès de sucre dans le sang, mais que de plus le sucre du sang diabétique diffère qualitativement du sucre des urines diabétiques en ce qu'il ne dévie pas la lumière polarisée. Ce sucre neutre constituerait une nouvelle espèce de sucre que l'auteur nomme *paraglycose* (*op. cit.*, page 202) ; mais en analysant le compte rendu des expériences (page 284), nous ne trouvons pas que Cantani se soit mis suffisamment à l'abri des causes de destruction du sucre pendant le temps qui s'est écoulé entre le moment où à été faite la constatation des réactions chimiques du sucre du sang, et le moment où l'on a recherché ses caractères

(1) Seegen, *Der Diabetes mellitus auf Grundlage zahlreicher Beobachtungen*. (Berlin, 1876.)

(2) Arnoldo Cantani, *Le diabète sucré et son traitement diététique*. Traduit par H. Charvet. Paris, 1876.

physiques (polarisation); il serait donc possible que l'extrait de sang n'ait pas donné d'effet polarisateur parce qu'en ce moment il n'y avait que trop peu ou pas de sucre. — L'auteur constate d'ailleurs l'identité du sucre contenu dans les urines diabétiques avec la glycose (page 283) et admet que la paraglycose du sang a éprouvé dans les reins une modification qui l'a convertie en glycose. Cependant il fait remarquer (page 289) que la paraglycose du sang diabétique ne serait pas toujours dans les urines à l'état de glycose, mais pourrait s'y trouver en partie à l'état de paraglycose ayant traversé inaltérée le filtre rénal; il a observé, dit-il, que parfois l'appareil polarisateur indique moins de sucre dans les urines que l'analyse chimique. Ce sont là des comparaisons bien difficiles à faire; car le polarimètre est infiniment moins sensible pour doser le sucre que les réactifs chimiques.

En résumé, les auteurs que nous venons de citer supposent, sans le démontrer, des sources chimiques différentes pour le sucre normal et pour le sucre des diabétiques.

Avec les auteurs qui vont suivre, nous verrons les hypothèses porter plus spécialement sur l'existence de deux fonctions distinctes du foie : fonction de production, fonction d'emmagasinement.

Foster (1) admet deux variétés de diabète : dans l'une, le foie a simplement perdu la faculté de retenir les glycoses, et de les fixer à l'état de matière glycogène; dans

(1) Foster, *Contributions to the therap. of diabetes mellitus* (*Brit. and for. med. chir. Rev.*, 1872).

l'autre, le foie présente une activité excessive, et transforme même les albuminoïdes en sucre.

En admettant la première forme de diabète, Foster tranche une question que nous avons nous-même longuement discutée, sans trouver encore dans les résultats expérimentaux des données suffisantes pour sa solution, quoique au fond nous ayons établi et que nous admettions par conséquent cette fonction de réserve et d'emmagasinement attribuée au foie. Quant à la seconde forme de diabète admise par Foster elle repose sur une hypothèse dont nous discuterons plus loin la probabilité.

Dickinson (1) émet une opinion analogue. Pour lui, le diabète résulte toujours, non d'une destruction insuffisante du sucre du sang, mais d'un apport exagéré de cette substance dans le sang. Cette augmentation de l'apport du sucre peut tenir suivant lui :

1° A un excès de sucre dans l'alimentation ; de là la glycosurie passagère [*normal alimentary glycosuria*] que l'on constaterait dans certains cas et qui cesserait en même temps que l'excès de sucre dans les aliments.

2° A une impuissance du foie de transformer le sucre et l'amidon en glycogène. A cette catégorie répondent les cas de diabète légers ou commençants, où la glycosurie cesse par la suppression d'une alimentation féculente (*abnormal alimentary glycosuria*).

3° Cette troisième classe comprendrait les cas de diabète grave où il existe une *production exagérée de*

(1) *Diseases of the kidney*. Part. I, p. 55.

sucre dans l'organisme, indépendant du sucre ingéré. Plusieurs mécanismes peuvent être invoqués ici : ou bien le foie produit du glycogène en excès; ou bien, le glycogène ne variant pas, il s'en transforme des quantités exagérées en sucre, sous l'influence d'un ferment morbide (ce qui est douteux), ou bien encore, il se forme dans le foie du sucre au lieu de glycogène.

Dickinson se refuse à admettre la formation exagérée de glycogène dans le foie. Pour lui, les cas graves de diabète résulteraient d'une modification pathologique des fonctions du foie, qui transforme les matières albuminoïdes en sucre au lieu de les convertir en glycogène.

Dans tout ce qui précède on le voit, nous trouvons des vues qui sont dans l'ordre physiologique en ce sens qu'elles se rapportent à la fonction glycogénique du foie, mais elles se présentent à l'état d'hypothèses qui manquent encore de démonstrations suffisantes.

Weiss et Dock (1) ont émis une nouvelle théorie relativement à la glycogenèse hépatique, sous le nom de *théorie de l'épargne*. Sans aborder le mécanisme proprement dit de la glycogénie, ces auteurs pensent que si le sucre et les autres hydrocarbures ingérés augmentent la proportion de glycogène dans le foie, ce n'est pas en vertu de leur transformation directe en substance glycogène, mais comme substances facilement oxydables; elles détournent, pour ainsi dire, l'oxygène et empêchent l'oxydation du sucre glycogénique qui ne se

(1) Weiss. — (Sitzber. d. Wiener Akad. Bd. LXVII.)

produit plus dans le foie, mais s'y accumule au contraire sous forme de glycogène. Ainsi agiraient, non-seulement le sucre et les hydrocarbures, mais toutes les substances facilement oxydables, le lactate de soude, le tartrate de soude, la glycérine, la graisse (glycérine).

Les expériences ont surtout porté sur la glycérine et Lüchsinger en particulier a montré que la théorie de l'épargne, ainsi comprise, n'est pas acceptable. En effet, si la glycérine augmentait la proportion de glycogène du foie, uniquement par le fait de sa combustion, qui permettrait à l'organisme d'*épargner*, et d'accumuler le glycogène qu'il fait, la glycérine devrait produire cette augmentation, par quelque voie qu'elle soit introduite dans le sang. Or, l'injection sous-cutanée d'une certaine quantité de glycérine, chez le lapin, n'augmenterait pas la proportion de glycogène du foie, tandis que l'injection de la même quantité par l'estomac l'accroîtrait considérablement (Lüchsinger). Il est donc nécessaire, pour que la glycérine agisse sur la proportion du glycogène du foie, qu'elle passe par la veine porte et par le foie lui-même, fait qui renverserait la théorie de l'épargne.

On le voit, ce sont encore ici des hypothèses assez ingénieuses et fondées sur la physiologie, mais auxquelles manque encore une sanction expérimentale absolument démonstrative.

Pavy (1) semble maintenir, dans sa formule générale,

(1) F. W. Pavy. *Researches on the nature and treaternent of diabetes.* 2e édit. London, 1869.

son ancienne opinion relativement au rôle que joue le foie dans la production de la glycosurie. Pour lui, le foie est surtout un organe destiné à *détruire* le sucre qui est amené par la veine porte, en le transformant, en glycogène d'abord, puis en graisse. Cette transformation du sucre en glycogène est admise par beaucoup d'observateurs. Quant à son changement ultérieur en graisse, c'est une hypothèse que nous avions faite nous-même autrefois, mais qui jusqu'ici reste à l'état d'hypothèse. L'auteur a toutefois changé d'opinion sur ce point, qu'il ne semble plus croire que le sucre soit absolument un produit cadavérique, il se rapprocherait maintenant de nos idées et admettrait qu'une minime portion seulement du glycogène se transformerait, normalement, en sucre. Le système nerveux, comme nous l'avons démontré, interviendrait précisément en modérant, en réfrénant cette transformation.

De même que nous l'avons encore établi, Pavy admet aussi que la piqûre du bulbe et les lésions du système nerveux produiraient une exagération de la transformation du glycogène en sucre, en permettant à une plus grande quantité de sang, et surtout à un sang *trop oxygéné*, de traverser le foie; en effet, il suffit d'injecter, dit-il, du sang *artériel* dans la veine porte pour produire la glycosurie. Quant à cette dernière expérience, elle nous paraît de peu de valeur, car une substance quelconque injectée dans le foie produirait le même effet. Harley a montré autrefois que des injections d'éther et de certaines substances excitantes, dans le sang de la veine porte, donnent lieu à la glycosurie.

Senator, dans un travail considérable sur le diabète (1), admet que le passage du sucre du sang dans l'urine peut avoir deux causes : 1° ou bien la richesse du sang en sucre est augmentée; 2° ou bien le sucre, pour une raison ou pour une autre, est moins énergiquement retenu par le sang et diffuse au niveau du rein.

A. *Augmentation de la proportion du sucre du sang.* — Cette augmentation peut reconnaître trois sources différentes : 1° le sucre peut provenir en excès de l'*intestin*, soit par la voie des chylifères, soit par celle de la veine porte, avec l'intermédiaire du foie, 2° des muscles ; 3° des glandes mammaires (lactose).

1° *Source intestinale.* — On peut admettre, dit l'auteur, qu'un excès de sucre pénètre dans la circulation générale, par suite de troubles digestifs tels qu'ils entravent la transformation, dans l'intestin, du sucre en acide lactique, d'où absorption d'une grande quantité de sucre, soit par la veine porte, soit par les chylifères. (C'est, comme on le voit, une sorte de retour vers la *théorie gastro-intestinale* de Rollo, de Bouchardat.)

La glycosurie peut encore résulter d'un obstacle à la circulation porte, forçant les matières hydrocarburées de prendre la voie des chylifères pour arriver au sang.

Le diabète peut être d'origine franchement *hépatique* par excès de formation de glycogène, ou par excès de transformation du glycogène en sucre probablement

(1) Senator, art. « DIABETES MELLITUS » in *Ziemssen's Handbuch d. spec. Path. und Therap.*, t. XIII, Berlin, 1876.

sous l'influence d'une accélération de la circulation hépatique.

Le diabète peut-il résulter d'une cessation de la transformation en glycogène du sucre qui pénètre dans le foie par la veine porte? L'abolition de la fonction glycogénique du foie dans le diabète n'existe pas; mais on pourrait admettre que, sous l'influence d'une circulation exagérée, une partie du sucre charrié par la veine porte n'ait pas le temps d'être fixé sous forme de glycogène et passe dans le sang.

Enfin les diabétiques (graves) peuvent-ils former de la matière glycogène aux dépens d'une alimentation purement albuminoïde? Si les récentes recherches sont exactes, dit l'auteur, les albuminoïdes (sauf la gélatine) ne produiraient pas de substance glycogène, et toujours le sucre des diabétiques, même soumis au régime animal le plus sévère, proviendrait soit du sucre de la viande (inosite), soit du glycogène des muscles, soit de la graisse (glycérine); en un mot, de substances hydro-carbonées.

Quant aux *muscles* considérés comme source de sucre pouvant pénétrer dans le sang des diabétiques, cette manière de voir doit être abandonnée; car il est probable, dit l'auteur, que c'est au foie que les muscles empruntent leur glycogène.

Glandes mammaires. — C'est la glycosurie des femmes enceintes et des nourrices (Leconte, Griesinger, Blot, de Sinéty).

B. *Diminution de l'usure du sucre dans le sang.* — Théorie de Mialhe, de Reynoso, de Voit, de Petenkofer.

Théorie de la diminution d'usure du sucre par les muscles chez les diabétiques : les muscles, chez les malades seraient moins aptes à fixer du glycogène, ou à transformer le sucre en acide lactique (?).

Certaines conditions mécaniques de pression intra-artérielle, ou de composition du sang (comme dans l'asphyxie), ou de modification organique ou circulatoire du rein peuvent-elles déterminer le passage du sucre dans les urines, sa filtration, quoiqu'il ne soit pas d'ailleurs en excès dans le sang? Peu de faits à l'appui de cette vue.

Ce sont là, dit Senator, les conditions qui président à la *glycosurie*, c'est-à-dire à un état encore physiologique, plutôt qu'au *diabète*. La formule pathogénique la plus large du diabète serait peut-être la suivante d'après le même auteur.

Le diabète pourrait résulter :

1° D'un apport excessif de sucre par les chylifères ou par la veine porte, excès tenant à la non-transformation, dans l'intestin, du sucre en acide lactique, ou bien à une absorption trop rapide de ce sucre.

2° D'une accélération de la circulation porte, d'où l'arrivée d'un excès de sucre au foie, sucre dont une portion n'ayant pas le temps d'être fixé sous forme de glycogène passe dans le sang ; cette accélération de la circulation intra-hépatique peut aussi agir en hâtant la transformation du glycogène des cellules du foie en sucre et en jetant ce sucre rapidement dans la circulation générale.

Le système nerveux, dans la production expérimen-

tale et clinique du diabète, intervient sans doute en agissant sur la circulation porte et intra-hépatique.

On pourrait donc, à cet égard, concevoir trois types de diabète :

1er type. Procédant directement du système nerveux (*diabète névrogène*) ;

2e type. Provenant d'une modification fonctionnelle de l'intestin ou de l'estomac (*diabète gastro-entérogène*);

3e type. *Diabète hépatogène.*

Cette théorie générale de Senator est, on le voit, assez complexe : d'une part, elle embrasse des faits qui n'ont que peu de rapports avec notre sujet. Telle est la glycosurie des femmes enceintes et des nourrices. D'autre part, elle s'appuie sur une hypothèse fondamentale que nous devons discuter et d'après laquelle le foie ne formerait pas de glycogène avec les matières albuminoïdes, excepté la gélatine.

Mais, avant de discuter cette dernière hypothèse et de vous présenter une longue série d'expériences à ce sujet, passons encore en revue les indications qu'on a successivement formulées relativement au traitement du diabète.

L'indication essentielle a toujours consisté à diminuer la quantité de sucre contenue dans le sang, et apparaissant dans les urines, dès que cette proportion dépasse une certaine mesure.

Les modes de traitement des médecins qui recommandent, depuis Rollo jusqu'à nos jours, l'alimentation azotée, n'a pas d'autre but que de supprimer la source de la matière sucrée qu'on croyait résider dans les ali-

ments sucrés ou féculents; nous savons maintenant que l'organisme possède une fonction glycogénique qui lui donne du sucre indépendamment de l'alimentation, et nous savons de plus que chez beaucoup de malades l'alimentation ne fait pas disparaître chez les diabétiques le sucre des urines, et, dans tous les cas, elle ne le fait jamais disparaître du sang. On le voit, cette indication ne s'adresse réellement pas à la maladie, mais seulement à un symptôme. Car la gravité du mal n'est pas constituée par la présence du sucre dans l'urine, mais par le trouble de nutrition exagérée qui augmente la glycémie et par suite la glycosurie.

L'absence du sucre dans l'urine ne saurait d'ailleurs être chez les diabétiques l'expression du rétablissement de la santé ; c'est souvent au contraire, comme nous l'avons déjà dit (voyez Ire leçon, p. 74), le signe d'un état morbide plus grave; ainsi, non-seulement un diabétique qui contracte intercurremment une maladie fébrile dans laquelle la nutrition n'a plus lieu, cesse pendant ce temps d'être diabétique, en ce sens qu'il n'a plus de sucre dans l'urine; mais un diabétique auquel on donne une alimentation azotée qui lui répugne ou qui le nourrit incomplétement, peut présenter une diminution ou une disparition du sucre qui résulte, non pas d'une amélioration, mais d'un nouveau trouble morbide qu'on a apporté dans son économie. On sait de même que tous les médicaments un peu actifs ont cet effet de diminuer tout d'abord la quantité de sucre dans l'urine chez les diabétiques. C'est Lugol qui, le premier, a fait cette observation en donnant de

l'iode aux malades atteints de diabète. D'abord l'iode amenait une diminution de sucre en troublant l'économie, mais bientôt l'accoutumance au médicament étant arrivée, le sucre réapparaissait en même proportion.

On le voit, il ne faut pas se tromper sur la signification et la valeur que peut avoir la disparition du sucre de l'urine ou sa diminution dans le sang. Chez le diabétique, la maladie consiste dans un trouble caractérisé par une exagération de la fonction normale. Chez les animaux, il en est de même. On ne peut pas rendre un animal artificiellement diabétique, lorsqu'il a la fièvre, qu'il est malade ou qu'il est à jeun. Il faut agir sur lui lorsque la nutrition est le plus active, c'est-à-dire pendant la digestion.

Une autre indication du traitement du diabète a été formulée par les auteurs qui attribuent le diabète à un défaut de destruction du sucre dans le sang. Miahle a particulièrement soutenu cette théorie et recommandé l'ingestion des alcalins (eaux de Vichy), pour introduire dans le sang l'alcali, c'est-à-dire l'agent destructeur de la glycose qui s'y serait trouvé en défaut. Nous avons déjà dit ailleurs que nous n'admettons pas cette théorie qui n'est pas justifiée par les faits. D'abord il n'a jamais été établi que le sang des diabétiques fut moins alcalin que celui des personnes en bonne santé ; ensuite nous avons montré que la destruction très-rapide du sucre dans le sang, se fait sous l'influence d'un ferment et non de l'alcali. Une expérience très-simple le démontre : on prend deux échantillons d'un même sang

sucré. On opère la coagulation de l'un en le soumettant à l'ébullition à 100 degrés, et on laisse l'autre abandonné à la température ambiante. Au bout de peu de temps le sucre a disparu dans le sang normal, tandis qu'il persiste dans le sang porté à l'ébullition, quoiqu'il ait conservé sa réaction alcaline. Il est vrai cependant que le sucre ne se détruit pas dans un sang rendu acide, mais cela tient à ce que le ferment destructeur du sucre doit agir dans un milieu alcalin, comme, par exemple, le ferment du suc gastrique ne peut agir que dans un milieu acide, mais dans ces deux cas ce n'est ni l'acide, ni l'alcali qui est l'agent essentiel de la fermentation, il n'en est qu'une condition.

On pourra sans doute dire, pour soutenir la théorie à laquelle nous faisons allusion, qne les eaux de Vichy sont utiles dans le traitement des diabétiques; mais des preuves de ce genre n'ont pas de valeur scientifique, parce qu'on pourrait également citer des cas contraires. D'ailleurs l'action des eaux de Vichy est très-complexe, et pour conclure à leur action, il faudrait analyser une à une toutes les modifications qu'elles peuvent apporter dans l'économie.

Nous ne reviendrons pas ici sur ce que nous avons déjà dit du traitement proposé par Piorry (*Comptes rendus*, 1847) et adopté par Bennett, traitement qui consiste à administrer du sucre pour remplacer celui qui se perd par les urines. Nous ne parlerons pas non plus d'un traitement analogue qui consisterait à donner des *substances saccharigènes* (amidon, etc.) pour saturer le ferment pathologique produisant le sucre et l'em-

pêcher d'exercer sa puissance sur les parties constituantes du corps (Schiff).

Telles sont les principales indications qui ont été formulées dans le traitement du diabète; mais pour les auteurs modernes qui fondent leur théorie diabétique sur le mécanisme même de la fonction glycogénique du foie, l'indication du traitement est non-seulement de supprimer l'ingestion de matières sucrées et féculentes, mais aussi d'agir sur le mécanisme de la formation de la matière glycogène dans le foie.

Ainsi, suivant Senator, il faut diminuer l'ingestion de glycose et de toute substance se transformant facilement en glycose. De là l'indication de la *diète animale* moins riche en hydrocarbures.

Tous les hydrocarbures ne produiraient pas avec la même facilité du glycogène. Tels sont : la mannite, l'inuline, la lévulose, l'inosite, quelquefois même la galactose qui, chez certains diabétiques du moins, ne seraient par assimilées et passeraient dans les urines.

L'albumine ne fournirait pas non plus de matière glycogène.

Cantani se loue beaucoup de l'emploi de l'acide lactique (5 à 10 grammes dans 250 à 300 grammes d'eau par jour) : le diabétique utiliserait l'acide lactique comme un homme sain emploie le sucre. L'acide lactique ne diminue pas la proportion du sucre perdu par les urines chez les sujets soumis à la diète animale; il serait assimilé par les diabétiques et remplacerait le sucre que ceux-ci ne supportent pas et les empêcherait de maigrir, sans toutefois les guérir.

La *glycérine* a été introduite dans la thérapeutique par Schultzen, non pour guérir le diabète, mais pour en neutraliser les effets, surtout l'amaigrissement qui en résulte ; et cela, en vertu de l'hypothèse douteuse d'après laquelle le sucre, chez l'homme sain, se transformerait en glycérine ou en aldéhyde de la glycérine. Cette substance serait préférable aux amidons et à d'autres hydrocarbures, mais elle pourrait produire cependant de la substance glycogène.

Il en est de même des *graisses*, qui contiennent de la glycérine; il y a avantage à les remplacer par l'usage des *acides gras* (acide oléique, palmitique, etc.); de là les bons résultats obtenus par l'*huile de foie de morue* (Thompson, Hogg, Babington, Salomon) qui contient une certaine quantité d'acides gras libres.

Pour combattre la fermentation anormale ou excessive qui présiderait au diabète, on a conseillé autrefois (Hufeland, Corneliani) la *créosote*, récemment l'*acide phénique* (Ebstein, Jul. Müller), sans résultats bien nets. — C'est le contraire de l'ancien traitement par la *levûre de bière*.

L'*arsenic*, employé antérieurement par Devergie, a été repris par Leube (se fondant sur ce fait que l'intoxication par l'arsenic supprime la fonction glycogénique du foie. Saikowsky). — On a obtenu des résultats variables de ce médicament.

Ainsi qu'on le voit, dans la théorie de la pathogénie du diabète, comme dans celle de son traitement, Senator émet un grand nombre d'hypothèses qui ne sont que des pierres d'attente pour asseoir les démonstrations scien-

tifiques qu'elles exigeraient. Toutefois, parmi ces hypothèses, il en est une que nous ne saurions laisser passer sans une discussion approfondie. C'est l'hypothèse qui est relative à la nature des substances aux dépens desquelles le foie peut former de la matière glycogène. D'après cet auteur, ainsi que pour beaucoup d'autres, il serait démontré que la matière glycogène ne pourrait être formée dans les cellules hépatiques qu'avec des hydrocarbures; que, cependant, quelques espèces de sucres (mannite, etc.) ne donneraient pas de glycogène; que la graisse, par l'intermédiaire de la glycérine, serait propre à en fournir, mais seulement lorsque cette substance pénètre dans l'économie par la voie intestinale, et qu'il en serait tout autrement quand elle est introduite par une injection sous-cutanée faite dans le tissu cellulaire; enfin qu'aucune substance albuminoïde, sauf la gélatine, n'est apte à fournir de la matière glycogène.

Toutes ces questions, nous ont également préoccupé depuis longtemps et nous avons institué des expériences pour les résoudre; nous avons obtenu des résultats indiquant des probabilités dans tel ou tel sens, mais jamais nous n'avons pu encore les élucider d'une manière définitive.

C'est qu'en effet les expériences à ce sujet sont on ne peut plus délicates. Nous les avons d'abord instituées en mettant des animaux en état d'inanition, puis en leur ingérant les substances dont nous voulions étudier l'influence sur la production du glycogène; mais alors nous avons observé que, chez l'animal à jeun, le glycogène,

primitivement existant dans le foie, ne disparaît jamais complétement; il diminue seulement, et diminue dans des proportions variables selon l'âge et la race de l'animal, de telle sorte qu'il est impossible de faire des expériences exactement comparatives. Nous avons voulu opérer ensuite comparativement sur un seul et même animal, dont nous analysions un fragment hépatique avant et après l'ingestion de diverses substances; mais alors l'inflammation du péritoine vient souvent entraver l'expérience, car dès que l'animal devient malade, sa fonction glycogénique n'est plus comparable à celle de l'animal sain (1).

D'après toutes ces expériences, nous n'hésitons donc pas à dire que les auteurs précédemment cités, admettent comme résolues des questions qui sont encore enveloppées de doutes, et qu'il faut, au nom de la physiologie expérimentale, protester contre des théories que peut-être l'avenir confirmera, mais qui, pour le moment, sont absolument hypothétiques quoiqu'elles s'affirment avec un certain caractère apparent d'autorité expérimentale.

Un grand nombre des éléments de ces théories, nous le répétons, ont été fournis par nous-mêmes, mais nous avons toujours insisté sur ce que nos résultats expérimentaux laissaient encore d'incertain à cause des difficultés de l'expérimentation et des conditions délicates dans lesquelles il faut l'apprécier. Du reste, pour vous montrer toute la complexité de ces recherches, je vais

(1) Dans l'*Appendice* qui termine ce volume, on trouvera encore une série d'expériences relatives aux sujets que nous examinons ici.

vous rapporter en détail toute une série d'expériences que nous avons instituées dans l'année 1858, et dont quelques résultats généraux ont seuls été publiés jusqu'à ce jour.

Par des expériences faites sur des chiens soumis à des alimentations déterminées, nous avions montré depuis longtemps que l'alimentation par la viande exclusivement entretient la formation de la matière glycogène dans le foie, tandis que celle par la graisse seule, par exemple, n'était pas dans le même cas.

C'est alors que voulant rendre les conditions de l'expérience plus précises, nous avons, sur des chiens soumis pendant un certain temps à l'abstinence, enlevé un lobe du foie, puis séparé une portion du même organe après l'ingestion de diverses matières alimentaires ingérées; nous fûmes alors conduit à cette conclusion que la gélatine ingérée seule donnait naissance à de la matière glycogène dans le foie, tandis que des substances non azotées, également ingérées seules, ne paraissaient pas être dans le même cas.

Mais à côté de ces démonstrations qu'on peut appeler artificielles, en ce sens que les conditions en sont créées par la vivisection, nous en avons cité d'autres dans lesquelles les conditions de l'observation établies par le physiologiste, n'exigeant aucune mutilation, fournissaient des résultats plus concluants.

Chez le veau et le mouton, on voit se former et se développer sur l'amnios la matière glycogène animale, et on peut la suivre dans son développement; et là même on peut trouver des preuves que les cellules

naissent et se développent en formant de la matière glycogène en quelque sorte sous les yeux de l'observateur. Dans l'œuf de poule, qui ne peut plus avoir aucune communication avec la mère, puisque c'est un organisme qui en est séparé, on voit également la matière glycogène se former sur la paroi interne du sac vitellin. Dans ces deux cas la matière glycogène ne saurait se former là qu'aux dépens de blastèmes environnants qui, primitivement, ne renferment pas de matière glycogène ainsi qu'on peut le constater.

Enfin, il est un autre moyen qui permet d'isoler encore mieux les conditions du phénomène. Ce moyen consiste à utiliser la propriété que possèdent certaines larves de produire de la matière glycogène, afin de voir, en variant leur alimentation, quelles sont les substances qui favorisent ou empêchent cette formation de matière amylacée animale. C'est dans cette vue que nous avons fait des expériences sur l'alimentation des larves de mouches vulgairement désignées sous le nom d'asticots.

1° Les asticots se développent très-bien, ainsi que cela est connu, dans les matières complexes telles que les organes parenchymateux, la chair musculaire, etc.

Or, ces larves contiennent énormément de matière glycogène, ainsi qu'on peut s'en assurer en l'extrayant par un procédé que nous n'avons pas à indiquer ici.

Mais on pourrait dire, avec raison, que le foie, que les muscles, peuvent contenir chez les animaux, pris dans les conditions ordinaires, du sucre ou même de la matière glycogène. D'un autre côté, on pourrait aussi

répondre que la cuisson ou la décomposition organique à l'air qui doit accompagner le développement des asticots, détruit ce sucre ou cette matière glycogène. Afin d'éviter ces objections, nous avons choisi, pour nos expériences, des muscles ou du foie complétement privés de sucre ou de matière glycogène, par le lavage, et nous avons eu également des asticots qui se sont très-bien développés et qui contenaient beaucoup de matière glycogène. Nous avons ensuite pris les divers organes, foie, muscles, etc., d'animaux morts de faim ou de maladie, et chez lesquels la matière glycogène et le sucre avaient complétement disparu. Or, les tissus de ces animaux donnaient naissance à des asticots également pourvus abondamment de matière glycogène. Nous avons encore fait développer des asticots dans des tissus tels que le rein, le cerveau, le pancréas, dans lesquels il n'est jamais possible de saisir la moindre trace de sucre ou de matière glycogène, et nous avons de même observé que les asticots développés dans ces tissus contenaient de la matière glycogène en grande abondance.

Enfin, nous avons essayé de faire développer des asticots dans des principes immédiats, séparés, et nous avons confirmé ce que nous avions déjà vu dans nos expériences sur les animaux plus élevés, que les matières azotées, quand elles sont employées isolément, permettent seules aux asticots de faire de la matière glycogène.

Voici le résumé de ces expériences qui remontent à 1858 :

Nous avons placé, soit dans des verres à pied, soit dans des fioles, de l'empois d'amidon, de la gélatine, de

la fibrine et de l'albumine. En laissant ces différentes substances exposées pendant l'été dans le laboratoire où se trouvaient beaucoup de mouches, jamais celles-ci ne déposaient leurs œufs directement sur ces substances, excepté quelquefois sur la fibrine et sur l'albumine cuite. Nous étions alors obligé de prendre les œufs que les mouches avaient déposés sur de la viande et de les porter sur la pointe d'un scalpel sur les substances que nous voulions expérimenter. Il arrivait même quelquefois que nous étions obligés de prendre les asticots, non plus à l'état d'œuf, mais à l'état naissant, parce que les œufs ne se développent pas sur toutes les substances, ainsi qu'on va le voir.

1° *Empois d'amidon.* — Nous avons mis des œufs de mouches sur de l'empois d'amidon formant une sorte de bouillie demi-solide : ils ne s'y sont pas développés. Nous avons mis dans la même substance des asticots naissants : ils ont vécu pendant trois ou quatre jours, n'ont pas grossi, ont fini par se dessécher et mourir. Au lieu de prendre des asticots naissants, on en a pris de plus gros, pensant qu'ils pourraient continuer à se développer avec l'amidon. Or, ces asticots n'ont pas grossi et ont fini par mourir au bout de quelques jours dans l'empois d'amidon.

Ces expériences ont été souvent répétées avec le même résultat et elles démontrent, ce qu'on pouvait prévoir, que l'empois d'amidon est inapte à donner naissance à la matière glycogène lorsqu'il est seul. En eût-il été de même en y ajoutant des sels et un peu d'ammoniaque?

2° *Gélatine.* — Nous n'avons pas vu non plus les mouches déposer leurs œufs sur une dissolution de gélatine du commerce prise en gelée. Nous avons déposé des œufs sur cette gélatine : ils ne s'y sont pas développés. Enfin, nous y avons mis des asticots naissants qui ont vécu, mais sans se développer bien nettement. Toutefois, en ajoutant des asticots plus forts, ils ne mouraient pas; ils se développaient même un peu, mais assez difficilement et ne parvenaient jamais à leur évolution complète (1).

En ajoutant un peu de sucre à la gélatine, le développement des asticots n'en parut pas influencé plus favorablement.

3° *Fibrine.* — Fibrine de bœuf crue et bien lavée, de manière à être complétement blanche. Les mouches ne déposent que rarement leurs œufs sur cette fibrine; mais si on y place des asticots naissants, ils se développent assez bien dans les premiers jours et grossissent; mais ensuite la fibrine tombe en deliquium et il en résulte un liquide noirâtre dans lequel les asticots meurent bientôt.

En faisant cuire la fibrine, les mouches y déposent quelquefois leurs œufs, et les asticots s'y développent mieux, parce qu'on a empêché le deliquium qui se fait quand la fibrine est crue. Dans tous les cas, le développement de ces asticots est lent et bien inférieur à

(1) Quand on ingère la gélatine dans l'estomac des chiens (voyez à l'Appendice), sa digestion et son mélange aux sucs digestifs la rend apte à donner de la matière glycogène, ce qui n'a pas lieu lorsqu'elle se trouve, comme ici, simplement dissoute dans l'eau.

celui des asticots qui se développent dans la viande ; ils arrivent cependant à se chrysalider.

L'addition de sucre à la fibrine ne favorise aucunement le développement des asticots.

4° *Albumine.* — Jamais les mouches ne déposent leurs œufs sur l'albumine d'œuf crue. De même, les œufs qu'on y dépose ne s'y développent pas.

Mais lorsque l'albumine d'œuf est coagulée par la chaleur, les œufs qu'on y dépose s'y développent, et les mouches quelquefois les pondent elles-mêmes sur l'albumine cuite. Il y a donc ce fait singulier que l'albumine crue ne permet pas aux asticots de vivre ni par conséquent de se développer, tandis que la même albumine cuite permet très-bien le développement des asticots et la formation de la matière glycogène. Pour le démontrer, nous avons pris un blanc d'œuf, nous l'avons divisé en deux portions que nous avons mises séparément dans deux fioles d'égale capacité. Dans l'une de ces fioles, l'albumine a été coagulée au bain-marie. Alors nous avons introduit des œufs de mouche dans les deux fioles. Ils se sont développés dans l'albumine coagulée et ne se sont pas développés dans l'albumine crue. Les asticots ont grossi rapidement sur l'albumine cuite, qui, bientôt, est redevenue liquide de telle façon que les asticots y nageaient, s'y développant toujours, presque aussi rapidement que dans de la viande. Seulement, ce qui les distingue de ceux de la viande, c'est qu'on ne voit pas l'aliment coloré dans leur canal intestinal.

Dans l'albumine crue rien ne s'était développé.

Alors on mit dans l'albumine crue un certain nombre

des mêmes asticots qui s'étaient développés dans l'albumine cuite. Bientôt ils y moururent. On répéta une autre fois cette épreuve avec le même résultat.

L'albumine crue présente donc cette singulière propriété de ne pas permettre aux asticots de se développer. Cela tient-il à sa viscosité ou à ce qu'elle contiendrait un alcali libre qui ne s'y trouverait plus à cet état après la coagulation par la chaleur, etc.?

5° *Jaune d'œuf.* — Le jaune d'œuf cru ou cuit permet le développement des asticots. Cependant le jaune d'œuf cuit est préférable : les asticots y grossissent, ils y deviennent complétement jaunes comme la substance qui les nourrit.

6° *Graisse.* — Dans la graisse (suif) qui enveloppe les reins des moutons, les asticots ne se développèrent pas dans plusieurs expériences tentées à ce sujet.

Ainsi, on le voit d'après ces expériences, l'albumine cuite est très-favorable au développement du glycogène, et les matières azotées, dans tous les cas ont paru plus propres à donner naissance à cette matière : on trouvera dans l'Appendice des expériences qui sont dans le même sens. Cela n'est point en contradiction avec cet autre fait que j'ai le premier signalé (voyez mes leçons de physiologie appliquée à la médecine, p. 148, 1855), même avant d'avoir découvert la matière glycogène du foie, que les substances sucrées dans une alimentation mixte favorisent considérablement l'accumulation de la matière glycogène dans le foie. Lorsque les substances sucrées sont ingérées isolément, elles ne paraissent pas produire le même résultat.

Ma conclusion générale, est que la question d'origine de la matière glycogène qu'on a considérée comme jugée ne l'est pas du tout. Je lis dans le *Zeitschrift für Biologie*, t. XII, 11e cahier, 1876, p. 267-314 (1), un travail considérable de Wolffberg, dans lequel se trouvent un très-grand nombre d'expériences instituées avec des alimentations mixtes, conduisant l'auteur à la conclusion que *la quantité de matière glycogène localisée dans le foie dépend de la quantité d'albumine décomposée dans l'organisme.* Ainsi, on le voit, tout est remis en question et il faut de nouvelles recherches physiologiques sur ces sujets obscurs pour que la pathologie puisse trouver une base plus solide que celle sur laquelle elle repose aujourd'hui.

A l'aide de recherches cliniques entreprises avec les méthodes rigoureuses d'analyses maintenant en usage dans les hôpitaux, on a aussi abordé la question des rapports de la matière glycogène et des matières albuminoïdes; seulement ces recherches ont porté sur le dosage du produit excrémentitiel qu'on considère comme le résultat de la désassimilation des albuminoïdes sur l'urée. Dans un intéressant mémoire sur *l'urée et le foie* (2), le docteur Brouardel a tout récemment apporté une série de preuves cliniques à l'appui de cette thèse, à savoir que les lobules hépatiques doivent être considérés comme le principal lieu de production de l'urée; nulle maladie, suivant l'auteur, plus que le diabète, ne serait

(1) *Ueber die Ursprung und die Aufspeicherung der Glycogenes ins thierischen Organismus*, par le Dr S. Wolffberg.

(2) P. Brouardel, *L'urée et le foie*. Paris, 1877.

capable de provoquer d'une façon permanente une augmentation aussi considérable de l'urée éliminée. On se demande dès lors si l'union intime qui associe les variations de l'urée à la glycosurie ne permettrait pas de savoir si les mêmes influences ne président pas à la formation de l'urée et à celle de la glycose. Mais la clinique elle-même est impuissante à résoudre la question : les deux phénomènes, glycosurie et azoturie, peuvent s'accompagner, marcher parfois suivant des voies parallèles, mais ils peuvent aussi exister isolément et se dissocier. Ainsi, quand un diabétique prend la fièvre, le sucre disparaît des urines, mais la quantité d'urée persiste et même augmente. Dans certains cas de diabète traumatique, le sucre paraît d'abord, puis disparaît après quelque temps; l'urée augmente progressivement et c'est alors que le sucre a disparu que l'augmentation de l'urée éliminée est le plus considérable.

Le docteur Lécorché, dans un important traité du diabète où se trouvent réunies toutes les acquisitions de la physiologie moderne sur la fonction de la glycogenèse (1), a consacré un chapitre riche d'observations à l'étude de l'azoturie, c'est-à-dire de ces *diabètes insipides*, qui se terminent fatalement, même sans être jamais accompagnés de glycosurie. Il a plus particulièrement appelé l'attention sur les connexions qui relient la glycosurie à l'azoturie. Ainsi que Christison, Rayer, Ranke, Pettenkofer, Voït, Bouchard l'avaient déjà constaté, le diabète

(1) Lécorché, *Traité du Diabète*. Paris, 1877.

vrai s'accompagne habituellement d'un excès d'urée, d'acide urique et de matières extractives dans les urines, d'azoturie en un mot. Cette azoturie, peu accusée au début de la maladie, acquiert tout son développement pendant la période d'état, pour cesser vers la période terminale de cachexie. En un mot, la quantité d'urée en excès serait généralement proportionnelle à la quantité de sucre éliminé par les urines.

Pour M. Lécorché, « dans le diabète, l'azoturie n'est que la conséquence forcée de la production du sucre, aux dépens des substances azotées, venant du dehors ou provenant de l'organisme. Du dédoublement exagéré des substances azotées, il résulte, d'une part, du sucre; de l'autre, de l'urée. C'est à ce dédoublement, qui va en s'exagérant avec l'intensité du diabète, qu'est due l'azoturie. Lorsque, par un traitement approprié, on diminue l'intensité de ce dédoublement et par suite la glycosurie, on voit également diminuer l'azoturie. Il en est également ainsi, et sans médication, à une période avancée du diabète, spontanément, faute d'aliment, le dédoublement arrive à être moins considérable. »

L'auteur a, en outre, appelé l'attention sur la glycosurie, plus ou moins passagère, que l'on constate parfois dans le cours de l'azoturie; pour lui « cette glycosurie des azoturiques serait due à un défaut d'oxydation du glycogène normalement formé, l'oxygène servant à la combustion exagérée des matières azotées. Aussi, en diminuant l'azoturie, on ferait disparaître la glycosurie, l'oxygène non utilisé servant alors à la combustion du glycogène » (page 618).

Nous vous avons parlé, au courant de nos leçons, de diabétiques prenant la fièvre. C'est qu'en effet le diabète est une maladie apyrétique. Dans certains cas même, la température est au-dessous de la normale, et cet abaissement est parfois considérable : 34° ; 35°,5 ; 36°,5 dans l'aisselle (J. Vogel, Dickinson). Cet abaissement s'observe surtout chez les diabétiques amaigris; l'ingestion de grandes quantités d'eau froide y contribue en partie, ainsi que l'ont montré les recherches de Foster (1). Il soumit un diabétique alternativement pendant un jour à l'usage de boissons froides, l'autre jour à l'usage de boissons chaudes, et il obtint les résultats suivants :

Jours.	Température moyenne.	
I	97,3° Fahr.	Eau froide comme boisson.
II	97,1 —	
III	97,4 —	Eau chaude comme boisson.
IV	98,4 —	
V	98,3 —	
VI	98,3 —	
VII	97,9 —	
VIII	98,4 —	
IX	98,2 —	
X	97,2 —	Eau froide.

Toutes les opinions et toutes les recherches pathologiques que nous venons de passer en revue sont réunies par ce lien commun, qu'elles ont pour base la fonction glycogénique physiologique du foie. Toutefois nous terminerons cette revue par l'indication de quelques théories qui sortent un peu du cadre de la théorie glyco-

(1) Cité par Senator, art. DIABETES MELLITUS, in *Ziemssen's Handb. der speciell. Path. und Ther.*, Bd. XIII. 2te Hälfte, p. 177.

génique aujourd'hui à peu près universellement adoptée, depuis que nous avons établi la réalité et l'importance de la fonction glycogénique normale du foie.

Pettenkofer et Voït (1), se fondant sur la diminution de l'absorption d'oxygène qu'ils ont constatée chez un diabétique, pensent que la maladie consiste en une rupture d'équilibre entre la désintégration organique et l'absorption d'oxygène. L'albumine de tissu des diabétiques serait très-instable; de là l'amaigrissement, l'excès d'urée, etc. L'absorption d'oxygène serait diminuée par une modification des globules rouges, moins aptes à s'emparer de ce gaz; cette diminution d'oxygène diminuerait du même coup les combustions intra-organiques, qui deviennent incomplètes; de là l'expulsion de matières imparfaitement oxydées, dont le sucre fait partie.

On a objecté, non sans raison, que la désintégration albuminoïde excessive est la terminaison et non le symptôme premier du diabète; quant à l'absorption d'une moindre quantité d'oxygène, elle peut tout aussi bien tenir à une combustion diminuée des tissus que la provoquer elle-même.

Hüppert et Gœthgen, antérieurement déjà, avaient émis une vue semblable et envisagé le diabète comme résultant de la destruction hâtive et incomplète de l'albumine des organes, qui, au lieu d'être brûlée complétement, se transformerait en urée et en sucre. Mais, nous l'avons dit, l'augmentation de l'urée est loin d'être *la*

(1) Pettenkofer et Voït, *Loc. cit.* et *Ueber das Verhalten des Kreatins, Kreatinins und Harnstoffs in Thierkörper* (*Zeitschrift, f. Biologie*. Bd. IV).

règle dans le diabète ; du reste, la glycosurie peut cesser sous l'influence de la diète animale, malgré l'augmentation d'urée dans les urines.

En résumé, nous devons nous féliciter de voir la physiologie et la pathologie marcher dans une union de plus en plus intime à la solution des problèmes que soulève l'étude du diabète. La découverte de la fonction glycogénique du foie a certainement donné la première base sur laquelle s'édifiera la théorie scientifique rationnelle de cette maladie. Mais la question physiologique est très-difficile, extrêmement complexe, et il faut qu'elle soit élucidée elle-même complétement avant de jeter la lumière entière sur l'état pathologique correspondant. Aujourd'hui des faits innombrables s'accumulent de toutes parts, des travaux apparaissent sur la question de l'origine de la matière glycogène, mais ils sont contradictoires en apparence, et les auteurs qui veulent résumer la science sur ce point, sont obligés de rassembler par des vues artificielles une foule de notions et de faits souvent discordants et incompatibles, quoique émanés de sources également recommandables (1). Tel est l'état actuel de la question : on ne peut pas donner une théorie encore complète du diabète, quoique ce moment approche sans doute, à voir l'activité des travailleurs dans cette partie du champ de la science. Ce qu'il faut aujourd'hui, c'est une critique physiologique expérimentale sévère, car c'est la physiologie qui doit ici éclairer la pathologie. Sans cette critique indis-

(1) Voy. *Symptomatologie* ou *Traité des accidents morbides*, par Spring Vanlair et Masius, article DIABÈTE, t. II, p. 817. 1875.

pensable des faits physiologiques, on restera toujours dans le cercle des mêmes hypothèses sans avancer. Je ne puis donc en terminant que vous signaler la direction des travaux qui restent à faire, direction que je suivrai moi-même en continuant les études critiques expérimentales que j'ai commencées à ce sujet (1).

(1) Voyez *Critique expérimentale sur la glycémie* (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1876. — *Annales de chimie et de physique*, 5e série, t. IX, 1876).

APPENDICE

ANALYSES COMPARÉES DU BISCUIT DE GLUTEN ET DE QUELQUES ALIMENTS FÉCULENTS (1);

PAR M. BOUSSINGAULT (2).

Ayant été consulté sur la nature d'un biscuit de gluten préparé en vue de procurer aux personnes atteintes de glycosurie un aliment pouvant remplacer le pain, en contenant beaucoup moins d'amidon, j'ai analysé divers produits désignés sous les noms de *gluten en biscuits ronds*, *en biscuits fendus*, *gluten en macaroni*, *en grains d'orge*. Pour avoir des termes de comparaison, les analyses ont été étendues aux aliments féculents les plus usités : le pain, l'échaudé, la brioche, le vermicelle, le riz, le sagou, les haricots, les lentilles, les pois, les pommes de terre.

J'ai réuni en un tableau les résultats de ce travail, qui, je l'espère, sera de quelque utilité aux praticiens (voir le tableau I ci-joint).

De ces aliments, c'est dans le biscuit rond de gluten, recommandé par M. Bouchardat, qu'il entre le moins d'amidon, en exceptant toutefois la pomme de terre qui, à cause d'une forte proportion d'eau, ne renferme

(1) Voyez leçon XVIIIe, p. 425.

(2) Extrait des *Annales de chimie et de physique*, 5e série, 1875, t. V, p. 114.

TABLEAU I.

	Viande végétale : gluten, albumine, légumine et analogues.	Amidon, dextrine et analogues.	Matières grasses.	Phosphates et autres sels.	Eau.	Azote dosé dans 100 (4).
Biscuit de gluten rond	44,9	40,2	3,6	2,2	9,1	7,18
Biscuit de gluten fendu	22,9	61,9	3,1	1,4	10,7	3,67
Gluten-macaroni	21,3	64,7	1,0	0,8	12,2	3,41
Pâte de gluten, grains d'orge	18,9	66,6	1,3	0,7	12,5	3,03
Échaudé	15,8	54,1	15,1	1,4	13,6	2,53
Brioche	10,9	41,3	27,4	2,5	17,9	1,74
Vermicelle ordinaire	9,5	76,4	0,3	1,3	12.5	1,52
Sagou	9,1	74,7	0,6	2,6	13,0	1,46
Pain des boulangers de Paris	7,0	55,3	0,2	1,0	36,5	1,12
Riz	7,5	76,0	0,5	0,5	14,6	1,20
Haricots blancs	26,9	48,8	3,0	3,5	15,0 (1)	4,30
Lentilles	25,0	55,7	2,5	2,2	12,5 (2)	4,00
Pois	23,8	55,7	1,6	2,8	13,5 (3)	3,81
Pomme de terre	2,8	23,2	0,2	0,8	73,0	0,45

(1) Plus 2,8 de pellicules.

(2) Plus 2,1 de pellicules.

(3) Plus 2,6 de pellicules.

(4) La viande végétale a été déterminée d'après l'azote trouvé dans l'aliment, en admettant 0,16 d'azote dans le gluten et ses analogues.

pas au delà de 0,23 de fécule. Viennent ensuite, comme plus amylacés, la pâtisserie, le pain, les graines de légumineuses, les pâtes de gluten, le riz, le sagou, le vermicelle.

Afin de pouvoir constituer une ration ne contenant pas plus d'amidon qu'il ne s'en trouve dans 100 grammes de biscuit de gluten, c'est-à-dire 40gr,2, j'ai pris ce biscuit pour le type d'une série d'équivalents, qui seront ainsi exprimés (voir le tableau II ci-joint) :

On voit, en consultant cette Table, que 73 grammes de pain des boulangers de Paris n'introduiraient pas plus d'amidon dans une ration que 100 grammes de biscuit rond de gluten, sans être, comme le gluten, léger, friable, sec, difficile à manger. Il est vrai que, dans l'équivalent de biscuit, il y a près de dix fois autant de gluten, de *viande végétale*, que dans l'équivalent de pain. Sans affirmer que le gluten de froment puisse être complétement assimilé à la chair des animaux, toujours est-il que ses propriétés nutritives sont incontestables : aussi 100 grammes de biscuit de gluten sont-ils plus nourrissants que les 70 grammes de pain, par la raison qu'il s'y trouve, avec le même poids d'amidon, plus d'aliment azoté, plus de graisse. Mais, en formulant une ration alimentaire destinée à un glycosurique, la difficulté n'est pas dans l'introduction de l'élément azoté, de la viande : elle est dans la restriction de l'élément féculent, dont une fraction plus ou moins forte, selon l'intensité de la maladie, est transformée en glucose.

La diminution des féculents dans une ration alimen-

TABLEAU II.

	Équivalent en poids.	Amidon et analogues.	Gluten, albumine, légumine et analogues.	Matières grasses.	Phosphates et sels.	Eau.
Biscuit rond de gluten..............	100,0	40,2	44,9	3,6	2,2	9,1
Brioche.........................	97,3	40,2	10,6	26,7	2,4	17,4
Échaudé........................	74,3	40,2	11,7	11,2	1,1	10,1
Pain de boulanger.................	72,7	40,2	5,7	0,1	0,7	26,6
Biscuit fendu de gluten............	64,9	40,2	14,9	2,0	0,9	6,9
Macaroni de gluten................	62,1	40,2	13,2	0,6	0,5	7,6
Gluten en grains d'orge............	60,4	40,2	11,4	0,8	0,4	7,6
Vermicelle ordinaire...............	52,6	40,2	5,0	0,1	0,7	6,6
Sagou..........................	53,8	40,2	4,9	0,3	1,4	7,0
Riz............................	52,3	40,2	3,9	0,3	0,3	7.6
Haricots........................	82,4	40,2	22,2	2,5	2,9	12,3 (1)
Lentilles........................	72,2	40,2	18,1	1,8	1,6	9,0 (2)
Pois...........................	72,2	40,2	17,2	1,2	2,0	9,7 (3)
Pomme de terre..................	173,3	40,2	4,9	0,3	1,4	126,5

(1) Plus 2,3 de pellicules.
(2) Plus 1,5 de pellicules.
(3) Plus 1,9 de pellicules.

taire a d'ailleurs une limite qu'on ne dépasserait pas impunément, et s'il est possible de restreindre considérablement la fécule, le sucre dans le régime, c'est la condition de les remplacer par des matières grasses.

Les observations d'un médecin portugais, Rollo, confirmées et étendues par M. Bouchardat, établissent, en effet, que la graisse concourt efficacement à la nourriture des diabétiques. Rollo a obtenu d'excellents résultats en mettant des malades à un régime animal comprenant une forte proportion de lard, sans doute parce que la graisse est à la fois un aliment plastique et un aliment combustible ou respiratoire.

L'utilité des matières grasses comme succédanés des féculents étant admise, il est évident que certaines pâtisseries doivent être préférables au biscuit de gluten : ainsi, dans l'équivalent de l'échaudé pesant 74 grammes, il y a, avec les 40^{gr},2 d'amidon, 12 grammes de graisse; dans l'équivalent de la brioche, pesant 73 grammes, 40^{gr},2 d'amidon sont accompagnés de 27 grammes de beurre. Les équivalents de l'échaudé et de la brioche sont donc beaucoup plus riches en aliment combustible que l'équivalent du biscuit de gluten ne renfermant pas même 4 grammes de substances grasses.

D'après sa constitution, le poids et par conséquent le volume de son équivalent, la pomme de terre serait probablement le meilleur succédané du pain dans le régime des glucosuriques; d'abord elle n'a pas de saveur propre, ce qui est dans le cas particulier une qualité essentielle; ensuite 200 grammes de ce tubercule cuit à l'eau ou rôti sous la cendre n'apporteraient pas sensi-

blement plus de fécule que 73 grammes de pain de boulanger, et il est vraisemblable que les malades le préféreraient à 100 grammes de biscuit-gluten : je rappellerai que, dans plusieurs contrées, la pomme de terre remplace, pour une grande partie, le pain dans l'alimentation normale.

Il est certain que la teneur en sucre de l'urine d'un diabétique diminue à mesure que les matières amylacées, que les matières sucrées sont moins abondantes dans le régime; en les excluant complétement, il arrive même que l'urine ne renferme plus de glucose; mais généralement le principe sucré reparaît lorsque le malade reçoit une nourriture féculente ou sucrée. La cause qui change l'amidon, les sucres en glucose n'est donc pas toujours détruite; on peut même affirmer qu'elle l'est rarement par l'abstention des féculents; si elle cesse d'agir, c'est qu'il n'y a plus de matière à saccharifier.

Bien que je me sois proposé uniquement de traiter de la composition des aliments, je rapporterai cependant quelques observations faites pendant le concours que j'ai prêté à un habile médecin; elles avaient pour objet de constater la promptitude avec laquelle la lactose, le sucre, l'amidon passent dans l'urine après leur transformation en glucose, et quelle était pour une ration, dont on connaissait le poids et la nature, la fraction de ces matières qui avait été transformée.

Chez une personne affectée de glycosurie, on avait remarqué, ce qui au reste se présente assez fréquemment, que l'urine émise à jeun ne renfermait pas de

sucre. L'urine fut donc examinée dans cette circonstance, puis ensuite quand le malade avait pris un déjeuner dont le lait, le pain et le beurre formaient la base, et qui consistait en

					Pouvant donner.
	gr		gr		gr
Pain....................	35	Amidon	19,35	Glucose	21,5 (1)
Beurre..................	10				
Sucre...................	10	Sucre..	10,00	»	10,52
Café, contenant lait........	300	Lactose	15,00	»	15,00
					47,02

Ainsi l'amidon du pain, la lactose du lait, le sucre mis dans le café pouvaient produire 47^{gr},02 du glucose (2).

I. — 22 *août* 1871 :

	Urine émise.	Par litre, glucose.	Dans l'émission.
	lit	gr	gr
Le 21, à 10 h. du soir..................	0,38	11,4	4,3
Le 22, à jeun..........................	0,58	0,0	0,0
A midi, après café pris à 8 h. du matin.....	0,10	19,0	1,9
Dans la ration de café au lait, élément de glucose..........			47,0

En quatre heures, 0,04 des éléments sucrés ou amylacés, compris dans la ration de café au lait, étaient apparus dans l'urine à l'état de glucose.

(1) *Poids des équivalents.*

Glucose..........................	180
Sucre............................	171
Lactose..........................	180
Amidon...........................	162

(2) Le glucose a été dosé par le saccharimètre. L'urine était décolorée par du sous-acétate de plomb solide qu'on se procure en décomposant, par une chaleur convenable, l'acétate. Un fragment de sous-acétate est jeté dans l'urine; on agite et l'on filtre. On est dispensé, en employant ce moyen, de faire la correction à laquelle il faut avoir recours lorsqu'on fait usage d'une dissolution du sel plombique. Cette décoloration par le sous-acétate sec, je l'applique depuis longtemps aux jus sucrés des végétaux.

II. — 23 *août* :

	Urine émise.	Par litre, glucose.	Dans l'émission.
	lit	gr	gr
Le 22, à 10 h. du soir..	0,26	5,7	1,5
Le 23, à jeun	0,414	0,0	0,0
A 11 h., après café pris à 8 h. du matin	0,130	2,8	3,7

En trois heures, 0,08 des principes sucrés ou amylacés de la ration avaient passé dans l'urine à l'état de glucose.

III. — 24 *août* :

	Urine émise.	Par litre, glucose.	Dans l'émission.
	lit	gr	gr
Le 23, à 10 h. du soir	0,270	11,4	3,0
Le 24, à 4 h. du matin	0,300	1,9	0,6
A 8 h. du matin, à jeun	0,100	0,0	0,0
A 10 h. 30 m., après café pris à 8 h. 30 m.	1,183	17,1	3,1

En deux heures, 0,066 des éléments transformables de la ration de café au lait avaient passé dans l'urine à l'état de glucose.

IV. — 31 *août* :

	Urine émise.	Par litre, glucose.	Dans l'émission.
	lit	gr	gr
Le 30, à 10 h. du soir	0,300	19,0	5,7
Le 31, à 4 h. du matin	0,245	13,0	1,4
A 7 h. du matin, à jeun	0,175	1,9	0,3
A 9 h. du matin, à jeun	0,100	0,0	0,0

On remplaça le café au lait par des œufs à la coque. Pain, 35 grammes ; beurre, dix grammes. A midi, trois heures après le déjeuner :

Urine émise $0^{lit},135$; par litre, glucose $0^{gr},0$, dans l'émission $0^{gr},0$;

dans la ration, il entrait :

Pain, 35 grammes = amidon $19^{gr},35$ = glucose $21^{gr},50$.

L'amidon du pain n'avait pas introduit de matière

sucrée dans l'émission ; ainsi, en l'absence des 15 grammes de lactose et des 10 grammes de sucre que contenait la ration de café au lait, l'urine, recueillie trois heures après le déjeuner, ne renfermait pas de glucose.

Ce résultat a été confirmé dans deux autres expériences faites dans les mêmes conditions. Le glucose reparut dans l'urine après le dîner.

V. — 1er *septembre*. Ration de café au lait pouvant produire 47 grammes de glucose :

	Urine émise.	Par litre, glucose.	Dans l'émission.
	lit	gr	gr
Le 1er, à 4 h. du matin..................	0,255	5,7	1,45
A 8 h. du matin, à jeun.................	0,400	0,0	0,0
A midi, après café pris à 8 h.............	0,200	19,0	3,8

En quatre heures, 0,08 des éléments sucrés ou saccharifiables de la ration de café au lait ont été retrouvés dans l'urine à l'état de glucose.

VI. — 2 *septembre :*

	Urine émise.	Par litre, glucose.	Dans l'émission.
	lit	gr	gr
Le 2, à 8 h. du matin, à jeun............	0,215	0,0	0,0
A 11 h. du matin, après café pris à 8 h.....	0,060	22,8	1,4

En trois heures, 0,03 des éléments saccharifiables de la ration ont apparu à l'état de glucose dans l'émission.

VII. — 10 *septembre :*

	Urine émise.	Par litre, glucose.	Dans l'émission.
	lit	gr	gr
A 9 h. du matin, à jeun.................	0,300	0,0	0,0
A 11 h., après café pris à 9 h............	0,217	20,9	4,5

En deux heures, 0,096 des éléments saccharifiables de la ration ont apparu dans l'urine à l'état de glucose.

VIII. — 17 *septembre* :

	Urine émise.	Par litre, glucose.	Dans l'émission.
	lit	gr	gr
Le 17, à jeun........................	0,106	5,7	0,06
A midi, après café pris à 8 h............	0,145	43,7	6,34
	Différence.....		6,28

En quatre heures, 0,13 des éléments saccharifiables de la ration ont apparu dans l'urine émise à l'état de glucose.

IX. — 19 *septembre* :

	Urine émise.	Par litre, glucose.	Dans l'émission.
	lit	gr	gr
Le 19, à jeun........................	0,174	1,9	0,3
A midi, après café pris à 9 h............	0,170	28,5	4,8
	Différence.....		4,5

En trois heures, 0,095 des éléments saccharifiables de la ration ont apparu dans l'émission à l'état de glucose.

X. — 20 *septembre* :

	Urine émise.	Par litre, glucose.	Dans l'émission.
	lit	gr	gr
Le 19, à 10 h. du soir..................	0,720	15,2	10,94
Le 20, à 8 h., à jeun....................	0,184	0,0	0,0
A midi, après café pris à 8 h............	0,170	34,2	5,13

En quatre heures, 0,11 des éléments saccharifiables de la ration ont été trouvés dans l'urine à l'état de glucose.

Ainsi, dans neuf observations, $\frac{8}{100}$, en moyenne, des principes saccharifiables compris dans la ration de café au lait, ont été dosés dans l'urine émise à l'état de glucose, qu'on doit surtout attribuer au sucre et à la lactose, puisqu'en remplaçant le sucre et le lait par des œufs, tout en conservant dans la ration les 35 grammes de pain, contenant 19^{gr},75 d'amidon, il n'y a plus eu

apparition de glucose dans la sécrétion urinaire survenue après le déjeuner.

A partir du dîner, la proportion de glucose augmente dans l'urine. Il était intéressant de rechercher quel était, sous l'influence d'une nourriture plus abondante, plus variée que celle du premier repas de la journée, le rapport existant entre le poids des principes sucrés ou saccharifiables consommés et celui du glucose excrété.

J'ai tenté quelques expériences sur ce sujet; leur nombre trop limité n'étonnera personne, car on sait que, pour les exécuter, il faut le concours de trois volontés : celles du médecin, du chimiste et du malade.

Les observations ont duré pendant quatre-vingt-seize heures.

Le régime alimentaire consistait en viande bouillie et rôtie, poisson, choux, pain, potage, lait, café à l'eau, thé, sucre, vin.

Les principes sucrés ou saccharifiables compris dans la nourriture étaient :

	gr		gr		gr
Pain.	95	Amidon	52,54		
Pomme de terre. .	60		13,92		
			66,46	= Glucose	73,97
Choux.	100	Sucre. .	5,00		
Sucre.	15		15,00		
			20,00	= Glucose	21,05
Lait.	400	Lactose	20,00	= Glucose	20,00
Glucose pouvant être produit par la ration.					115,02

1. *Observation du* 13 *au* 14 *novembre* 1871. — Urine rendue en vingt-quatre heures : 1lit.4 ; glucose dosé dans 1 litre : 34gr,2 ; dans l'émission : 47gr,9.

II. *Observation du* 14 *au* 15 *novembre.* — Urine rendue en vingt-quatre heures : 1^{lit},5 ; glucose dosé dans 1 litre : 22^{gr},8 ; dans l'émission : 34^{gr},2.

III. *Observation du* 15 *au* 16 *novembre.* — Accidents nerveux par suite de tristes préoccupations ; insomnie.

L'urine fut examinée à diverses époques de la journée.

	Urine rendue.		Dosé par litre, glucose.	Dans l'émission.
		lit	gr	gr
De 5 h. du soir à 9 h. du matin .	en 16 h.	1,1	45,6	50,16
De 9 h. du matin à 2 h. du soir..	en 5 h.	0,3	55,1	16,53
De 2 h. du soir à 5 h. du soir....	en 3 h.	0,3	41,8	12,54
	24 h.	1,7		79,23

IV. *Observation du* 16 *au* 17 *novembre.* — Urine rendue en vingt-quatre heures : 1^{lit},6 ; glucose dosé dans 1 litre : 25 grammes ; dans l'émission : 40 grammes.

Le glucose trouvé dans l'urine émise en vingt-quatre heures, sous l'influence du régime dont j'ai indiqué le poids et la composition, représente :

Observation I. — Les 42/100 des principes sucrés ou saccharifiables de la ration, exprimés en glucose.

Observation II. — Les 30/100 des principes sucrés ou saccharifiables de la ration, exprimés en glucose.

Observation III. — Les 69/100 des principes sucrés ou saccharifiables de la ration, exprimés en glucose.

Observation IV. — Les 40/100 des principes sucrés ou saccharifiables de la ration, exprimés en glucose.

Dans aucun cas, la totalité des principes sucrés ou amylacés de la ration n'a été retrouvée à l'état de glucose dans l'urine.

On exclut rigoureusement du régime des glucosuriques les potages à pâtes féculentes, au riz, au vermi-

celle, au sagou, ce qui est certainement une grande privation. On permet, il est vrai, de les remplacer par des potages à pâtes de gluten.

L'exclusion m'ayant paru exagérée et la substitution peu justifiée, j'ai voulu savoir ce qu'il existe de féculents dans une assiettée de soupe dont le volume dépasse rarement 166 centimètres cubes.

Dans 1 litre de bouillon on ajoute, pour faire un potage, les doses suivantes :

Vermicelle	44 grammes.
Riz	43 »
Sagou	56 »
Gluten, grains d'orge	60 »

Par conséquent, il y a dans l'assiettée de 166 centimètres cubes :

		Amidon.	Glucose.
	gr	gr	gr
Vermicelle	7,31	5,58	6,20
Riz	7,14	5,43	6,03
Sagou	9,30	6,95	7,73
Gluten, grains d'orge	9,96	6,93	7,37

Ainsi, dans une portion de potage, il n'y a que 6 à 7 grammes de glycogènes; il est à remarquer que le potage à pâte de gluten renferme en réalité plus d'amidon que les autres.

Les légumes verts, les racines exemptes de fécule sont admises à peu près en toutes proportions dans les régimes des diabétiques; il y a pourtant dans les aliments végétaux de notables quantités de matières sucrées. M. Joseph Boussingault a trouvé de 5 à 7 pour 100 de sucre réducteur dans les choux; 6 à 8 pour 100 de sucre non réducteur dans les carottes; dans certaines

années, le navet en renferme jusqu'à 8 à 9 pour 100; il est peu de feuilles qui n'en contiennent. Cependant il est reconnu que la substitution des végétaux, des racines aux aliments féculents est favorable; serait-ce parce qu'il entre dans leur constitution des sels de potasse à acides organiques que la combustion respiratoire change en carbonates alcalins? Or, on sait que les alcalis portés dans l'organisme favorisent la destruction, la combustion du glucose. L'urine des herbivores, mis au régime du vert, est constamment alcaline : il s'y rencontre, ainsi que je l'ai reconnu, du bicarbonate de potasse. Jamais je n'ai observé de glucose dans l'urine du bétail, alors même que dans la ration je faisais entrer assez de betteraves pour qu'elle contînt 5 kilogrammes de sucre; et, en ajoutant à cette ration jusqu'à 3 kilogrammes de mélasse, de manière que l'animal reçût 8 kilogrammes de sucre en vingt-quatre heures, l'urine est restée tout aussi alcaline : elle n'a pas fait dévier un rayon de lumière polarisée.

Pour qu'on puisse se former une idée de l'alcali que peut renfermer une ration consommée à l'étable, on en a recherché la proportion dans plusieurs fourrages.

L'alcali, formé presque entièrement de potasse, a été dosé dans les cendres du végétal. Il s'agit ici d'alcali uni à des acides organiques et ne constituant pas des chlorures, des sulfates ou des phosphates, en un mot, d'alcali passant à l'état de carbonate dans la sécrétion urinaire.

Voici des résultats rapportés à 1 kilogramme de matière :

	Potasse KaO.
	gr
Choux	2,5
Chicorée	1,7
Navets	3,7
Carottes	2,5
Betteraves	6,8
Pommes de terre	3,2
Épinards	4,5

Ainsi, dans 12kg,5 de racines, de fourrages verts, que l'on fait facilement entrer dans la ration d'une pièce de bétail nourrie en stabulation, il peut y avoir :

	Carbonate de potasse..
	gr
Dans les carottes	45,8
Dans les navets	60,3
Dans les betteraves	123,6
Dans les choux	29,9
Dans les pommes de terre	59,0

On comprend dès lors comment l'urine des herbivores est toujours alcaline, et pourquoi il s'y rencontre, par litre, 15 à 16 grammes de bicarbonate de potasse, comme l'analyse l'a confirmé (1). Le foin qu'on ajoute aux racines, dans une ration, y apporte d'ailleurs un contingent d'alcali.

100 grammes d'épinards contiennent 0gr,45 de potasse, pouvant former par la combustion 0gr,6 de carbonate : ils ont, par conséquent, à peu près la puissance alcaline appartenant à 1 décilitre d'eau de Vichy.

Nul doute que, dans un régime prescrit aux glycosuriques, il n'y ait à prendre en considération l'alcali fourni par les aliments végétaux.

(1) Boussingault, *Économie rurale.*

Il n'est pas invraisemblable, par exemple, que dans l'équivalent des pommes de terre, pesant 173 grammes, et où il y a les éléments de $0^{gr},9$ de carbonate de potasse, les $40^{gr},2$ d'amidon qui en font partie soient soumis à une action alcaline favorable au malade, et à laquelle échapperont les $40^{gr},2$ d'amidon des équivalents de biscuit de gluten, du riz, des pâtes féculentes, du pain, par la raison que, dans ces aliments, l'alcali s'y trouvant constituer des phosphates n'est pas dans les conditions voulues pour donner lieu à une production de carbonate, par l'effet de la combustion accomplie dans l'organisme.

DE LA MATIÈRE GLYCOGÈNE CONSIDÉRÉE COMME CONDITION DE DÉVELOPPEMENT DE CERTAINS TISSUS, CHEZ LE FŒTUS, AVANT L'APPARITION DE LA FONCTION GLYCOGÉNIQUE DU FOIE (1);

PAR M. CLAUDE BERNARD.

(Extrait des *Comptes rendus des séances de l'Académie des sciences*, tome XLVIII, séance du 4 avril 1859.)

« Dans une précédente communication (2) j'ai établi que la matière glycogène animale apparaît dès les premiers temps de la vie embryonnaire, et qu'elle est localisée, avant le développement du foie, dans le placenta ou dans d'autres organes annexes et temporaires du fœtus. J'ai ajouté ensuite qu'à cette époque de l'organi-

(1) Voyez leçon VIIIe, p. 220.

(2) *Comptes rendus*, t. XLVIII, p. 77. Voyez aussi : *Leçons du Collége de France*, 1855, t. I, p. 393.

sation la matière glycogène se trouve encore répandue dans d'autres parties du fœtus; et que, quelle que soit d'ailleurs l'idée qu'on se fasse de sa diffusion, on la rencontre constamment dans les tissus embryonnaires pendant un certain temps de leur développement. Ce fait intéressant m'avait conduit à rapprocher sous ce rapport les animaux des végétaux; car, chez les uns ainsi que les autres, les matières glycogène et amylacée semblent se présenter comme un principe constituant du protoplasma, au sein duquel s'accomplit l'évolution organique.

» Toutefois il est digne de remarque que tous les tissus de l'organisme embryonnaire animal ne soient pas dans le même cas; et les expériences dont je vais aujourd'hui communiquer les résultats ont eu pour objet de déterminer quels sont les éléments histologiques dont le développement est spécialement accompagné par la matière glycogène.

» Les organes que j'ai examinés peuvent être divisés en deux grands groupes : 1° les organes extérieurs ou limitants, qui sont constitués par les tissus cutanés et muqueux; 2° les organes intérieurs ou contenus, qui comprennent les tissus osseux, musculaires, nerveux, glandulaires, etc. Or, nous verrons que c'est particulièrement dans l'évolution des tissus limitants que la matière glycogène paraît appelée à jouer un rôle.

» 1° *Tissus limitants; surfaces cutanées et muqueuses; épithéliums.* — Toutes les membranes épithéliales extérieures qui constituent soit les surfaces cutanées, soit les surfaces muqueuses peuvent contenir, pendant un cer-

tain temps de la vie fœtale, de la matière glycogène sous diverses formes.

» *Surface cutanée.* — La matière se trouve à l'état d'infiltration dans le tissu même de la peau et aussi dans les cellules de l'épithélium qui la recouvre. Certains animaux présentent ce dernier cas d'une manière beaucoup plus marquée que d'autres. Ainsi, chez le porc, cette disposition est très-tranchée, tandis qu'elle est plus difficile à voir chez le lapin, le chat et même chez le veau (1). Pour constater la présence de la matière glycogène dans la peau, il suffit de racler la surface avec la lame d'un instrument tranchant chez un jeune fœtus

(1) On pourrait regarder les cellules glycogènes de la peau comme une extension des cellules que j'ai signalées précédemment sur l'amnios des ruminants et que j'ai rencontrées également sur l'amnios du porc. Ces cellules glycogènes de l'amnios du porc existent surtout sur le cordon ombilical et sur la portion de l'amnios qui avoisine le cordon. Leur matière glycogène s'altère très-vite et, pour la constater, il faut examiner les embryons très-frais. Je n'ai jamais rencontré de semblables cellules dans l'amnios de l'homme, du chat, du chien, ni du lapin, quoique je l'aie recherché sur des fœtus très-récents.

Sans doute il est très-difficile de caractériser nettement aujourd'hui les productions épithéliales et de les distinguer absolument des éléments glandulaires. C'est pour cela que dans ma dernière communication, en signalant les cellules glycogènes du placenta et de l'amnios, je les ai indifféremment dénommées *cellules glandulaires* ou *épithéliales ;* j'ai vu les cellules glycogènes renfermées dans le placenta chez des lapins; mais aussi j'ai trouvé souvent chez ces mêmes animaux des plaques glycogéniques sur la membrane muqueuse des cornes utérines à côté des insertions placentaires, comme si les cellules glycogènes semblaient être primitivement un produit épithélial. Cependant je serais porté à croire qu'on devra distinguer les cellules glycogènes d'avec les épithéliums, car on voit pour la peau les cellules glycogènes disparaître lorsque cette membrane est à peu près complétement développée et lorsque se montre son épithélium définitif. On n'éclaircirait guère la question physiologique en disant qu'il s'agit ici d'une transformation de l'épithélium. Suivant moi la fonction, c'est-à-dire la formation d'un

et de porter sous le microscope les parties détachées. On reconnaît alors des cellules et des produits histologiques de forme variée offrant au dedans ou en dehors d'eux une matière quelquefois granuleuse qui par la teinture d'iode acidulée se colore en rouge vineux. On pourra à l'aide de ce caractère de la coloration étudier très-bien la disposition de la matière glycogène dans la peau à toutes les périodes de son développement. Je dois me hâter d'ajouter cependant qu'il ne faut jamais s'en tenir à cette seule réaction, car on arriverait, avec ce caractère unique, à croire à la matière glycogène là où elle n'existe pas et à la nier là où elle est réellement (1). J'ai constamment réuni toutes les réactions, c'est-à-dire

produit spécial et défini dans une cellule, me semble seule capable de la différencier. Par conséquent la production de la matière glycogène répond à une fonction déterminée. Chez le pigeon, au moment de l'éclosion des petits, il apparaît dans le jabot une couche épaisse de cellules qui sécrètent de la graisse et une matière analogue à la caséine. Que l'anatomiste admette en vertu de certains arguments que c'est l'épithélium du jabot qui s'est transformé, le physiologiste n'en doit pas moins voir des organes distincts dès qu'il y a formation de produits nouveaux.

(1) En faisant bouillir dans l'eau le tissu cutané, surtout celui des fœtus, on enlève une grande quantité de gélatine qu'il est ensuite impossible de séparer de la matière glycogène, parce que j'ai remarqué que le charbon animal, qui a la propriété d'arrêter beaucoup de matières albuminoïdes, ne retient pas la gélatine. Le charbon peut néanmoins enlever la substance apte à devenir gélatine par l'ébullition. Pour cela, il faut broyer finement le tissu animal cru avec le charbon et faire une sorte de pâte, en ajoutant un peu d'eau, puis laisser en contact pendant quelques heures afin que le charbon agisse mieux. On fait cuire ensuite avec une quantité d'eau suffisante et on obtient une décoction opaline dépourvue de gélatine et renfermant la matière glycogène sur laquelle on peut faire facilement toutes les réactions convenables pour s'assurer de sa nature. Ce procédé est applicable aux muscles ainsi qu'à tous les autres tissus animaux susceptibles de fournir de la gélatine, et on pourrait même le donner comme mode opératoire général pour l'extraction de la matière glycogène.

que, joint à l'examen microscopique, j'ai toujours fait en même temps une décoction du tissu de la peau. Quand il contient de la matière glycogène, on obtient une solution opaline colorable en violet ou en rouge vineux par l'eau iodée, précipitable par l'alcool ou par l'acide acétique cristallisable en excès. La matière offre, en outre, comme caractère essentiel, la propriété de se changer très-facilement en sucre par l'action des acides énergiques et sous l'influence des ferments diastasiques animaux et végétaux. En un mot, cette matière glycogène, retirée de la peau dans ces circonstances, m'a donné tous les caractères que j'ai indiqués ailleurs pour la matière glycogène du foie et du placenta (1).

» Comme dépendance des parties épithéliales de la peau, nous avons encore les productions cornées diverses : cornes, sabots, griffes, etc. Ces organes con-

(1) Pour mettre facilement en évidence les diverses parties de l'embryon qui renferment de la matière glycogène, le procédé le plus convenable consiste à tremper l'embryon frais dans de la teinture alcoolique d'iode acidulée. On voit bientôt certaines parties se colorer en rouge vineux ou en brun. Les extrémités cornées, les orifices cutanés, anus, naseaux, paupières, se colorent avec plus d'intensité, de même que les oreilles et l'origine des cornes. On voit aussi les plaques naissantes de l'amnios se colorer, et on peut alors très-bien en étudier la distribution. On peut encore de la même manière rechercher la disposition de la matière glycogène sur les coupes de placenta. Par cette méthode j'ai constaté que, dans le placenta du lapin, la matière est très-abondante dans le pourtour de la portion maternelle du placenta et que cette substance s'enfonce ensuite en forme de radiation dans la portion fœtale. On peut employer aussi le même moyen pour constater la matière glycogène sur les surfaces muqueuses intérieures des fœtus; les gencives se colorent également avec beaucoup d'intensité. Les embryons préalablement mis dans l'alcool peuvent servir pour cette investigation; seulement il faut qu'ils soient conservés dans l'alcool concentré, parce que la matière glycogène se détruirait à la longue dans de l'alcool faible.

tiennent en effet des cellules glycogènes et on voit peu à peu cette matière disparaître à mesure que l'organisation des tissus s'achève. Chez le fœtus de veau, de mouton, de porc, etc., la corne des pieds est molle, jaunâtre, comme macérée dans le liquide amniotique. Quand on fait des coupes très-minces, on constate que la partie molle renferme de la matière glycogène, tandis que les portions les plus organisées n'en renferment plus. C'est dans ces cas où il semble évident que la matière glycogène entre dans l'organisation des tissus. Visible au réactif iodé et susceptible d'être extraite par décoction, cette matière cesse de se montrer dans les points des organes cornés qui sont complétement organisés.

» Pour constater la présence de la matière glycogène dans la peau et ses dépendances, on peut encore dissoudre les tissus dans une solution alcoolique de potasse fraîche; la matière glycogène reste indissoute tantôt dans des cellules, tantôt sous l'aspect de granulations moléculaires sans formes déterminées (1).

(1) La matière glycogène est en effet insoluble dans l'alcool potassé, tandis que la plupart des matières albuminoïdes s'y dissolvent ou se désagrégent. Il en résulte qu'on peut, à l'aide de ce liquide, isoler la matière glycogène et rendre ses caractères sensibles aux réactifs quand ils se trouvent naturellement masqués par les matières étrangères.

Voici comment je prépare la solution alcoolique de potasse. Je mets dans un flacon qui bouche à l'émeri de l'alcool à 38 ou 40 degrés, puis j'introduis dans ce flacon de la potasse caustique à la chaux concassée en petits fragments. J'en ajoute suffisamment pour qu'il y en ait un excès et que l'alcool soit saturé de potasse. Cette dissolution s'altère et se colore en brun plus tard, mais elle peut cependant être conservée pendant quelque temps dans un flacon bien bouché. Pour désagreger les divers tissus qui renferment de la matière glycogène, voici comment on agit : on place dans un tube fermé

» La matière glycogène disparaît assez rapidement de la surface épithéliale temporaire de la peau. Dès que l'épithélium définitif se manifeste, et vers le troisième ou quatrième mois de la vie intra-utérine, sur des veaux de 25 à 30 centimètres, on ne la trouve généralement plus. Il n'y a que les parties cornées des extrémités et l'épiderme des orifices qui séparent la peau des membranes muqueuses où la matière glycogène persiste plus longtemps. Mais lorsque la matière glycogène a disparu de l'épiderme, on la constate encore pendant longtemps dans le tissu cutané, à l'état d'infiltration.

» Si actuellement nous passons de la peau aux membranes muqueuses, nous trouverons que ces dernières montrent également dans leur évolution des cellules glycogènes pendant un certain temps de la vie embryonnaire.

» *Surface de la muqueuse intestinale.* — Chez de jeunes embryons de veau, de mouton ou de porc, longs de 3 à 6 centimètres, on constate des cellules glycogènes à la surface de la membrane de la bouche, de la langue, du pharynx, de l'estomac, de l'intestin grêle et des diverses portions du gros intestin. Il suffit pour cela

par un bout quelques fragments du tissu à examiner, et on verse ensuite dans ce tube un très-grand excès de la dissolution potassique (quinze à vingt fois le volume du tissu). Ensuite on bouche exactement le tube, on le laisse à la température ambiante en l'agitant de temps à autre. Au bout de vingt-quatre heures, ou plus ou moins, le tissu se trouve désagrégé et la matière glycogène tombe au fond du tube sous forme d'une matière grenue. A l'aide d'une pipette on prend de ce dépôt qu'on examine au microscope, en ajoutant toutefois de l'acide acétique pour saturer l'excès de potasse. On peut encore séparer le dépôt, le faire dissoudre dans l'eau et constater alors tous les caractères de la matière glycogène en dissolution.

de verser sur la muqueuse de la teinture d'iode acidulée ou de racler avec la lame d'un bistouri un peu de la membrane muqueuse et d'examiner la portion détachée au microscope à l'aide des réactions déjà indiquées. Les cellules glycogéniques présentent ici toujours les mêmes caractères, seulement dans l'intestin elles se présentent sous la forme de papilles, c'est-à-dire qu'elles sont dans l'épithélium qui entoure les villosités.

» La matière glycogène ne se rencontre jamais, ainsi que nous le verrons bientôt, dans les glandes qui sont annexées au canal intestinal. Mais on a observé ce fait remarquable que l'épithélium des conduits glandulaires en est cependant pourvu, ce qui prouverait que l'épithélium de ces conduits glandulaires est réellement une continuation de l'épithélium de la membrane muqueuse. Quand on enlève chez un embryon très-jeune une parotide, et qu'on la place sous le microscope en y ajoutant de la teinture iodée acidulée, on voit les conduits en forme d'arborisation se colorer en rouge vineux, et on peut observer très-bien comment se terminent ces canaux glandulaires. Les conduits pancréatiques biliaires et la vésicule sont sans doute dans le même cas. Mais à aucune époque du développement je n'ai trouvé de matière glycogène dans le tissu même des glandes salivaires, du pancréas, des glandes intestinales de Lieberkühn, etc. Les réactions microscopiques, la décoction du tissu glandulaire et sa macération dans l'alcool potassique m'ont également toujours donné des résultats négatifs.

» Les cellules glycogènes n'existent à la surface de la

membrane muqueuse du canal intestinal que pendant un certain temps de la vie embryonnaire, et elles disparaissent en procédant de l'extérieur à l'intérieur, c'est-à-dire qu'elles cessent de se montrer d'abord dans la bouche et dans les conduits salivaires ; elles ne disparaissent que plus tard dans l'estomac et dans l'intestin.

» *Voies respiratoires.* — La membrane muqueuse des voies aériennes nous offre encore la présence de cellules glycogènes. Lorsque sur un très-jeune embryon de mouton (long de 1 à 2 centimètres) on place sous le microscope le poumon entier et qu'on ajoute de la teinture d'iode acidulée, on voit les bronches en forme arborisée se colorer en rouge vineux et être entièrement obstruées par de la matière glycogène. Le reste de l'organe pulmonaire a l'aspect d'une sorte de substance gélatineuse qui reste incolore. A cette époque, des cellules glycogènes se rencontrent aussi sur la membrane muqueuse des fosses nasales. Peu à peu, par les progrès de l'évolution, elles disparaissent ainsi que celles des bronches, qui ne durent également que pendant une période assez limitée de la vie embryonnaire. Toutefois la matière glycogène reste infiltrée dans d'autres parties des organes respiratoires, car par la coction on trouve que cette matière glycogène persiste dans le tissu du poumon jusqu'à la naissance pour disparaître bientôt après (1).

» *Voies génito-urinaires.* — Elles offrent également

(1) Sur un fœtus humain de cinq à six mois de vie intra-utérine provenant d'un avortement survenu à la suite d'attaques d'éclampsie, j'ai trouvé de la matière glycogène dans le poumon, dans le foie et dans les muscles.

chez l'embryon des cellules glycogènes pendant leur évolution, j'en ai constaté sur la muqueuse de l'utérus, des trompes, de la vessie, de l'uretère et même dans les canalicules des reins. Là comme ailleurs ces cellules glycogènes ne sont que temporaires et disparaissent lorsque les épithéliums définitifs sont formés.

» Comme conséquence des observations précédentes, on voit que dans le fœtus toutes les surfaces limitantes extérieures possèdent ce caractère commun de présenter une évolution glycogénique pendant les premiers temps de l'organisation (1), au moment où l'épithélium définitif n'existe pas encore. Les épithéliums intérieurs ne paraissent pas être dans le même cas; je n'ai pas constaté de cellules glycogènes dans les membranes séreuses, telles que la plèvre, le péritoine et l'arachnoïde.

» 2° *Tissus intérieurs. Systèmes osseux, nerveux, musculaires et glandulaires.* — Si actuellement nous examinons les tissus intérieurs ou contenus, nous verrons tout de suite qu'ils forment un groupe tout à fait à part, en ce sens que, sauf les exceptions que je signalerai, ils ne sont pas accompagnés dans leur développement par la matière glycogène.

» *Systèmes osseux et nerveux.* — A aucune époque de l'évolution organique, je n'ai pu constater la matière

Chez un autre fœtus mort-né ou mort peu de temps après la naissance, je n'ai point rencontré de matière glycogène, ni dans le foie ni dans les poumons (qui étaient engoués et, comme on dit, hépatisés). Mais les muscles renfermaient beaucoup de matière glycogène.

(1) C'est à la même époque qu'on rencontre du sucre dans les liquides allantoïdien et amniotique, ainsi que dans les urines du fœtus. Plus tard, lorsque le foie fonctionne, le sucre disparaît de ces liquides.

glycogène dans les tissus nerveux et osseux. J'ai traité, soit par la coction, soit par divers autres moyens précédemment indiqués, le cerveau, la moelle épinière et les os dépourvus de leur périoste, les cartilages chez des fœtus d'homme, de veau, de mouton, de lapin, et à aucun âge je n'ai pu y constater la moindre trace de matière glycogène.

» Le tissu musculaire paraît former une exception, en ce qu'il contient de la matière glycogène, mais dans une disposition généralement différente de celle que nous avons précédemment indiquée pour les tissus limitants.

» *Système musculaire.* — Chez les très-jeunes embryons de veau et de mouton, longs de 2 à 4 centimètres, par exemple, lorsque le tissu musculaire n'a pas encore apparu, on ne trouve dans les muscles que des cellules embryonnaires, et j'ai constaté que ces cellules embryonnaires ne colorent pas par la teinture d'iode acidulée. Mais un peu plus tard, chez des embryons longs de 15 à 20 centimètres, quand les éléments histologiques du muscle se dessinent, la fibre musculaire apparaît sous la forme d'un tube contenant des noyaux et une substance grenue intercalée, qui n'est autre chose que de la matière glycogène. En effet, si l'on examine au microscope des fibres musculaires embryonnaires à cette période de développement, et qu'on y ajoute de la teinture d'iode acidulée (1), on voit aussitôt la matière granuleuse se colorer en rouge vineux, tandis

(1) On préparera ce réactif en mélangeant à parties égales, extemporanément et au moment de s'en servir, de la teinture alcoolique saturée d'iode avec de l'acide acétique cristallisable. On humectera ensuite directe-

que la gaîne du tube devient légèrement jaune et que les noyaux restent incolores.

» Avec M. le docteur Kühne, dont j'ai eu l'assistance dans toutes ces recherches d'histologie chimique, nous avons examiné un très-grand nombre de fœtus et nous avons trouvé la disposition la plus nette dans les fibres musculaires du fœtus de chat. Le tube musculaire contenait des noyaux très-régulièrement espacés, et chaque intervalle était exactement rempli par de la matière glycogène. A une époque plus avancée du développement, la paroi du tube, qui était d'abord lisse, présentait peu à peu des stries sur quelques points de son étendue; puis on voyait les noyaux devenir plus rares, la matière glycogène perdait peu à peu son apparence granuleuse, puis enfin la fibre musculaire arrivait successivement à revêtir tous les caractères d'une fibre musculaire striée complétement développée. Alors la

ment avec cette teinture d'iode acidulée la préparation microscopique sans ajouter de l'eau, parce que l'eau dissout la matière glycogène et permet son imbibition dans les parties qui normalement n'en renferment pas. Il est plus convenable d'agir sur des tissus de fœtus tout frais; la réaction est alors bien nette, et la matière granuleuse musculaire est seule colorée. Si un temps considérable s'est écoulé depuis la mort, la matière semble s'être dissoute en partie et imbibée dans les tissus voisins. Les pièces conservées dans l'alcool sont peu favorables à cet examen, parce que le tissu musculaire est crispé et qu'on n'aperçoit plus qu'une coloration informe. En ajoutant préalablement de l'eau ou de la glycérine à la préparation, on peut sans doute faire reparaître la forme des fibres; mais alors la matière glycogène se dissout et la coloration est souvent diffuse. L'alcool qui m'a servi pour préparer la teinture d'iode était de l'alcool à 38 degrés. Il m'a semblé préférable de ne pas ajouter de l'iodure de potassium; j'ai cru remarquer que la teinture d'iode iodurée est moins convenable et qu'elle peut quelquefois donner lieu à des causes d'erreur, à raison de l'intensité de la coloration qu'elle communique aux tissus.

matière glycogène n'avait pas disparu; mais elle semblait être à l'état d'infiltration dans la substance de la fibre. Néanmoins dans aucun cas la matière glycogène contenue dans la fibre musculaire ne paraît être organisée ou renfermée dans des cellules. Quand on traite les muscles à divers états de leur développement par la solution alcoolique de potasse, on voit la substance musculaire se dissoudre ou se dissocier et la matière glycogène se précipiter sous forme de granulations amorphes ou arrondies qui n'indiquent aucune organisation spéciale.

» La matière glycogène existe pendant l'évolution des muscles lisses du cœur et des intestins aussi bien que dans les muscles striés des membres du tronc et du diaphragme. Toutefois, dans les muscles lisses, il est fort difficile de constater les caractères de la substance glycogène au microscope; les fibres excessivement fines s'isolent mal, les réactifs agissent difficilement et ne montrent généralement la matière glycogène qu'à l'état d'imbibition et non à l'état de substance granuleuse contenue dans des tubes musculaires. Si les réactions microscopiques de la matière glycogène sont difficiles à obtenir dans les muscles lisses, il n'en est plus de même quand on opère par la coction. Elle fournit un liquide opalin dans lequel on peut constater avec la plus grande évidence tous les caractères de la matière glycogène qui est très-abondante dans ces muscles, aussi bien que dans ceux de la vie animale.

» Quant à la quantité de matière glycogène renfermée dans les muscles aux diverses périodes de leur déve-

loppement, je ne pourrais donner aucune évaluation exacte. Je puis dire seulement que cette matière persiste dans le tissu musculaire pendant toute la durée de la vie intra-utérine (1), puis qu'elle disparaît très-rapidement après la naissance sous l'influence de mouvements respiratoires et musculaires. J'ai pu constater ces faits sur une portée de jeunes chats. Au moment même de la naissance, sur un chat qui n'avait pas encore eu le temps de teter et qui était né seulement depuis quelques minutes, j'ai constaté que les muscles renfermaient de la matière glycogène comme pendant la vie intra-utérine. Mais le lendemain je sacrifiai un autre petit chat qui était né au même moment, et je m'assurai que ses muscles ne renfermaient plus de matière glycogène, et que leurs fibres, au lieu de se colorer en rouge vineux par la teinture d'iode acidulée, se coloraient simplement en jaune.

» *Système glandulaire.* — Le tissu glandulaire, ainsi que les tissus osseux et nerveux, ne renferme pas de matière glycogène. Sauf l'épithélium des conduits glandulaires, je n'ai trouvé de matière glycogène dans le tissu même des reins et des glandes annexées au canal intestinal à aucune époque du développement fœtal. J'ai examiné à ce sujet les glandes salivaires, le pancréas, les glandes de Lieberkühn, la rate et les ganglions lymphatiques.

(1) En 1854, j'avais pensé que cette matière disparaissait des muscles chez les veaux vers le cinquième ou le sixième mois de la vie intra-utérine. Cela tient à ce que je m'étais fondé sur la fermentation glycosique du muscle qui, en effet, disparaît à ce moment pour ne donner lieu plus tard qu'à la fermentation lactique. (*Leçons de Physiologie*, t. Ier.)

» *Foie.* — Un seul organe classé parmi les organes glandulaires fait exception, et cette exception mérite d'être spécialement signalée, car il s'agit de la glande qui, par une prédestination particulière, va devenir le réceptacle de la matière glycogène chez l'adulte lorsque tous les organes glycogéniques temporaires auront disparu. Cette glande, nous savons déjà que c'est le foie. Or il est remarquable que le foie, comme tous les organes glanduleux, ne soit pas primitivement accompagné par la matière glycogène dans son évolution. Ce n'est que vers le milieu de la vie intra-utérine environ, lorsque son développement histologique est achevé, que le foie commence à fonctionner comme organe biliaire et comme organe glycogénique. Je ne pourrais pas dire exactement si les deux fonctions débutent en même temps ; toutefois il m'a semblé que la formation biliaire commençait avant la formation glycogénique. Mais à mesure que la fonction glycogénique hépatique se développe, on la voit disparaître dans tous les organes temporaires du fœtus, successivement dans les enveloppes placentaires et dans les organes limitants de son corps ; et parmi ces derniers tissus, c'est dans l'épithélium de l'estomac et de l'intestin grêle, que la matière glycogène disparaît en dernier lieu ; elle dure quelquefois encore lorsque le foie fonctionne déjà (1). Enfin, à la naissance, toutes les dispositions fonctionnelles passa-

(1) On pourrait jusqu'à un certain point considérer les cellules glycogéniques extérieures du fœtus et celles de l'intestin comme les analogues de celles du foie, puisque celles-ci ne cessent d'exister que lorsque celles du foie fonctionnent. L'anatomie comparée semblerait confirmer cette vue. J'ai constaté que chez les insectes, par exemple, où il n'y a pas de foie con-

gères de la vie intra-utérine disparaissent, et le foie, comme plusieurs autres organes nutritifs, remplira désormais sa fonction déterminée pendant toute la vie. Mais ici il ne faut pas oublier que le foie paraît différer d'autres organes glandulaires en ce que la fonction glycogénique qu'il accomplit chez l'adulte ne s'est pas montrée seulement au moment où elle lui a été dévolue. Cette fonction glycogénique existait déjà avant dans d'autres organes temporaires, et elle lui a été en quelque sorte transmise pour qu'il en devienne l'agent chez l'adulte. Il résulte de là que le foie semble être destiné à continuer dans l'adulte une fonction fœtale qui était primitivement localisée d'une manière plus ou moins diffuse, suivant les animaux, soit dans le placenta et d'autres organes temporaires qui précèdent la formation des organes définitifs.

» En résumé, d'après ce qui a été dit dans ce travail, il est permis de penser que chez le fœtus cette matière glycogène a un rôle important à remplir dans le développement organique. D'autre part, chez l'adulte (1), la

gloméré, il existe des cellules glycogènes dans l'intestin ; de même chez les lombrics terrestres il y a de la matière glycogène dans la surface intestinale et peut-être aussi diffuse dans les tissus. Il y aurait là une disposition permanente qui représenterait un état transitoire chez les mammifères.

(1) Les faits que j'ai signalés ici ne se rapportent qu'à la vie embryonnaire. Chez l'adulte, ainsi que je l'ai dit depuis bien longtemps, la formation de la matière glycogène est concentrée dans le foie et ne se retrouve plus dans les organes où l'on en rencontre chez le fœtus. Cependant il y a encore deux tissus, le musculaire et le pulmonaire, qui, dans certaines circonstances déterminées, peuvent présenter chez l'adulte de la matière glycogène infiltrée. Chez les animaux hibernants ou engourdis dans la saison froide, on trouve une très-grande quantité de matière glycogène accumulée dans le foie et contenue dans les cellules hépatiques. En outre on trouve de

fonction glycogénique est liée directement à l'accomplissement physiologique des phénomènes de la nutrition. Nous savons en effet que la matière glycogène cesse de se produire dans le foie aussitôt qu'une influence morbide vient arrêter les phénomènes de la nutrition. La substance qui accompagne l'évolution des organes chez le fœtus continue donc à se manifester dans leur nutrition chez l'adulte. Ce fait établit une liaison évidente entre le développement organique et les phénomènes nutritifs qui, sous divers rapports, n'en seraient que la continuation. Il serait inutile, dans un sujet encore si obscur, de nous livrer à des considérations théoriques qui seraient prématurées. Il faut attendre patiemment que de nouvelles expériences viennent éclairer ces questions que nous ne pouvons encore qu'à peine entrevoir. Pour aujourd'hui, je n'ai voulu constater que des

la matière glycogène non organisée, mais infiltrée dans les tissus musculaire et pulmonaire. Aussitôt que l'animal se réveille, qu'il se meut et respire plus activement, la matière glycogène est consommée et disparaît de ces tissus pour continuer à se former dans le foie. Chez les mammifères et oiseaux bien nourris, quand le tissu musculaire est au repos soit spontanément, soit artificiellement en coupant un nerf d'un membre, on voit également la matière glycogène s'accumuler quelquefois dans les muscles inactifs pour disparaître plus tard par la fonction. La question de savoir comment cette matière serait déposée dans les muscles et dans le poumon me semble difficile à résoudre pour le moment. Je dirai seulement que chez le fœtus rien n'empêcherait de penser que la matière glycogène de l'intestin ou même du placenta soit absorbée quand le foie n'agit pas encore. J'ai trouvé chez des veaux des plaques amniotiques glycogènes dans l'estomac, et j'ai vu que le liquide stomacal de ces animaux dissout la matière glycogène sans donner toujours une teinte opaline à la liqueur. Chez l'adulte, la matière glycogène en excès dans le foie pourrait-elle être transportée dans l'organisme à cet état? C'est une question qui reste à résoudre. Je me borne seulement à rappeler que chez l'adulte, pas plus que chez le fœtus, la matière ne paraît être organisée dans les muscles ou dans les poumons.

résultats d'expériences et indiquer que les phénomènes de la nutrition chez l'adulte me paraissent susceptibles d'être élucidés par l'étude des phénomènes de l'évolution fœtale. »

---

§ I. — EXPÉRIENCES RELATIVES A L'INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA GLYCOGENÈSE (1);

PAR M. CLAUDE BERNARD.

La première pensée qui dut venir à l'esprit, pour juger l'influence des divers aliments sur la formation de la matière glycogène dans le foie, fut de mettre des animaux à jeun pendant un même temps, puis de les nourrir avec des aliments déterminés. L'autopsie devait ensuite montrer dans quelle alimentation le foie s'était chargé de matière glycogène en plus forte proportion. J'ai reconnu que cette méthode est sujette à de graves erreurs, parce que les animaux conservent dans leur foie des quantités de matière glycogène fort différentes après un même temps d'abstinence. En général, chez les jeunes animaux maigres, la matière glycogène disparaît plus vite que chez les animaux plus vieux et gras. Suivant la race, la taille, l'état de vigueur ou de débilité des sujets, il y a encore des différences nombreuses qui se manifestent dans la résistance à l'abstinence et dans la rapidité de la disparition de la matière glycogène du foie. En un mot, il est impossible de trouver deux animaux absolument comparables. J'ai

(1) Voyez leçon XXIe, p. 462, 469.

pensé avoir un terme de comparaison plus rigoureux en agissant sur un même animal, dont j'examinerais la teneur du tissu hépatique en glycogène avant et après une alimentation déterminée. Cette méthode, plus exacte en théorie, présente encore des difficultés et des incertitudes dans les conclusions, à cause de l'influence perturbatrice de l'opération qui rend l'animal malade. Néanmoins j'ai obtenu dans ces conditions des résultats qui me paraissent intéressants à connaître, ne fût-ce que pour montrer les difficultés de ces sortes de recherches, que je me propose de reprendre par des méthodes plus simples et plus concluantes.

Extirpation d'un lobe du foie. Ingestion de diverses substances alimentaires.

1re *expér.* Juin 1859. — *Gélatine.* — Après dix jours d'abstinence complète, un chien jeune pesait 3350 grammes. Il pesait primitivement 4150 grammes.

A dix heures du matin : incision abdominale sur la ligne blanche, — extirpation d'un morceau de foie après ligature. — On recoud la plaie et on ingère dans l'estomac 50 grammes de gélatine en dissolution dans 250 grammes d'eau tiède.

La décoction d'une partie du foie enlevé est alcaline, louche, et, après l'action de la salive, donne des traces de réduction par le réactif de Barreswill.

A six heures du soir, c'est-à-dire huit heures après, on découd la plaie du ventre et on extirpe un autre lobe du foie après ligature. La plaie était devenue sensible; il y avait un peu de liquide dans le péritoine et déjà

une tendance à la péritonite. (Pendant l'été les animaux sont plus sensibles à la péritonite que pendant l'hiver.) On a recousu la plaie.

Immédiatement on jette dans l'eau bouillante une partie du foie enlevé en second lieu. La décoction est alcaline et louche, elle donne directement une réduction faible du liquide de Barreswill; mais, si on y ajoute de la salive, la réduction devient très-considérable.

Le lendemain matin le chien était mort. L'abdomen, renfermant un liquide purulent, était le siége d'une péritonite intense; le tissu du foie était ramolli et altéré. On prit aussitôt une portion de ce foie que l'on fit cuire, et l'on obtint une décoction jaunâtre, limpide, qui ne réduisait pas le réactif cupro-potassique, ni directement, ni après addition de salive.

On fit alors une décoction des trois échantillons de foie : avant l'ingestion de la gélatine *a*, après l'ingestion de la gélatine *b*, et après la mort de l'animal *c*. On prit 5 grammes de foie à chaque échantillon. On le broya très-exactement, on le fit cuire dans un peu d'eau bouillante, et on exprima chacun des tissus hépatiques dans un linge, de manière à avoir 10 centimètres cubes de liquide pour chaque portion de foie. Chacune de ces décoctions était acide. Toutefois la décoction du tissu hépatique après la mort l'était plus fortement que les deux autres.

Alors on ajouta environ 1 gramme de levûre de bière dans chacun des tubes gradués *a*, *b*, *c*, qui contenait les 10 centimètres cubes de décoction et on mit fermenter.

La fermentation commença très-vite dans le tube *b*, tandis qu'elle n'était pas encore sensible dans les deux autres tubes; on laissa fermenter jusqu'au lendemain, et, la fermentation terminée, on trouva :

Dans le tube *a*, 1/2 centimètre cube de gaz;

Dans le tube *b*, 10 centimètres cubes de gaz;

Dans le tube *c*, pas de traces de gaz.

On enleva le gaz qui était contenu dans le tube *b* et on constata qu'il était absorbable par la potasse.

Cette expérience semble de nature à montrer que la gélatine a servi à produire de la matière glycogène dans le foie. En effet, avant l'ingestion de la gélatine, nous ne trouvons que des traces de matière glycogène dans le foie, tandis que huit heures après cette ingestion, nous trouvons clairement de la matière glycogène qui, changée en sucre par la salive, a fermenté et nous a donné 10 centimètres cubes de gaz.

Nous voyons en outre que la matière glycogène et le sucre, qui étaient plus abondants après l'ingestion de la gélatine, ont ensuite disparu sous l'influence de la péritonite qui s'est développée. Ce qui prouve que la formation de la matière glycogène est en rapport avec l'état physiologique de l'animal, et qu'il est important de bien tenir compte de cette condition.

On a encore observé, en conservant par un temps chaud des portions crues des trois échantillons indiqués précédemment, que l'échantillon *c* s'altérait le plus vite, ensuite l'échantillon *b*; enfin l'échantillon *a* s'altéra le moins rapidement.

2ᵉ *expér.* — *Gélatine.* — Une petite chienne, jeune,

fut mise à jeun pendant cinq jours, après quoi on fit sur elle l'opération suivante :

On pratiqua une incision sur la ligne blanche, immédiatement au-dessous de l'appendice xyphoïde, on attira deux lobes du foie, on fit une ligature sur la base de chacun d'eux de manière à les isoler du reste du foie. Puis on rentra le tout dans le ventre et on recousit la plaie.

Ensuite on ingéra dans l'estomac, avec une sonde œsophagienne, une dissolution tiède de 30 grammes environ de gélatine dans 200 centimètres cubes d'eau.

Quatre heures après, on fit encore une nouvelle injection d'une quantité à peu près égale de gélatine; puis quatre heures après cette dernière injection, c'est-à-dire huit heures après le commencement de l'opération, on sacrifia l'animal par la section du bulbe rachidien.

A l'ouverture de l'abdomen, on trouva que les parties du foie, cernées par la ligature, étaient molles, noires, comme ecchymosées. Leur décoction donna un liquide clair et non sucré, ne contenant ni matière glycogène ni sucre.

Les portions saines du foie étaient d'une couleur moins foncée et d'une consistance plus ferme. Leur décoction donna un liquide nettement opalin. On ne fit cette dernière décoction qu'environ une demi-heure après la mort de l'animal. Elle réduisait le liquide cupro-potassique avec une certaine difficulté et fermentait mal, ce qui semblait dû à la présence d'une sorte de matière animale unie au sucre dans la décoction ; car,

après l'avoir traitée par le charbon animal, cette décoction réduisait plus clairement et fermentait beaucoup mieux.

Cette même décoction opaline, qui avait été traitée par le charbon animal, fut traitée par l'alcool à 40 degrés, ce qui donna lieu à un précipité. Le précipité, recueilli, séché, fut redissous dans l'eau et y forma un liquide opalin qui ne réduisait pas le réactif cuivrique, mais qui, après avoir été mêlé à de la salive, le réduisait très-abondamment.

On a essayé la fermentation sur le tissu même du foie ; mais les résultats qu'on a obtenus n'ont pas été concluants, parce qu'on avait gardé du tissu du foie en contact avec le liquide.

Il faut remarquer que la réintroduction dans le ventre de la portion liée du foie est une mauvaise condition qui pourrait faire disparaître le sucre. Il vaut mieux, comme on l'a pratiqué dans les autres expériences, retrancher la partie liée.

3[e] *expér.* — *Gélatine* — *Conditions des expériences.* — Chienne très-vieille et très-grasse, à l'abstinence complète depuis six jours.

On fit sur la ligne blanche, au-dessous de l'appendice xyphoïde, une incision par laquelle on retira un lobe du foie. On le lia et on retrancha la partie isolée par la ligature. On ingéra de la gélatine avec une sonde œsophagienne, et quatre heures après on sacrifia l'animal par hémorrahgie.

En examinant ensuite les deux portions du foie, on constata que la portion retranchée, aussi bien que le foie

lui-même, renfermait encore de grandes quantités de matière glycogène. Il était difficile de saisir une différence entre la quantité de la matière dans ces deux portions du foie.

Cela prouve que l'animal n'avait pas été soumis à l'abstinence pendant un temps assez long, pour que la matière qui existait d'abord dans son foie ait pu disparaître suffisamment et rendre ainsi plus sensible la production d'une nouvelle quantité de cette matière ; cela tient à l'âge de l'animal.

En effet, les vieux animaux perdent beaucoup plus lentement leur matière glycogène par l'abstinence que les jeunes.

Chez une autre chienne, également très-vieille, au bout de quatorze jours d'abstinence et de repos, il y avait encore dans le foie une grande quantité de matière glycogène et de sucre, tandis que de jeunes animaux dans les mêmes conditions ne contenaient plus que des traces de sucre ou de matière glycogène dans leur foie.

La taille peut encore avoir de l'influence sur la disparition de la matière glycogène, et, toutes choses égales d'ailleurs, les animaux de grande taille perdent plus lentement leur matière glycogène que les petits.

L'état de repos ou de mouvement peut avoir encore une influence, et les animaux en repos perdent, toutes choses égales d'ailleurs, leur matière glycogène plus lentement que ceux qui prennent du mouvement.

La température est encore dans le même cas : à une température élevée, les animaux perdent plus lentement leur matière glycogène que par une température basse.

On peut dire que dans ce cas la disparition de la matière glycogène est en rapport avec l'activité des mouvements respiratoires.

4° *expér. — Gélatine.* — Un jeune chien gras, pesant 4150 grammes, fut mis à l'abstinence complète de liquides et de boissons pendant onze jours. Alors l'animal ne pesait plus que 3350 grammes.

A dix heures du matin, on pratique une incision en haut de la ligne blanche. Par un effort que fait l'animal, un lobe de foie sort entre les lèvres de la plaie; on en fait la ligature et on excise la partie liée en deçà de la ligature. Ensuite on recoud la plaie.

Puis on ingère dans l'estomac de l'animal, avec une sonde œsophagienne, 15 grammes de gélatine dissoute dans 200 grammes d'eau.

La portion excisée du foie pesait 22 grammes.

Cinq heures après, on sacrifie l'animal par la section du bulbe rachidien.

Le lendemain on examine comparativement les deux foies avant et après l'injection de la gélatine.

La décoction des deux foies est alcaline. Celle du foie enlevé avant l'injection de la gélatine ne réduisait pas directement le liquide cupro-potassique; après l'addition de la salive, il n'y avait que des traces de réduction. Toutefois ce tissu additionné de salive devenait acide.

La décoction également alcaline du foie resté dans l'animal ne réduisait pas directement par le liquide cuivrique, alors même qu'elle avait été, comme la précédente, traitée par le charbon animal, mais, en ajou-

tant de la salive, cette décoction réduisait d'une manière très-nette.

On a pilé 10 grammes de foie enlevé avant l'injection de la gélatine, on y a ajouté un peu de salive; puis au bout d'un certain temps de contact, on l'a fait cuire et on a constaté que la réaction était devenue acide.

On a agi de même pour le foie extrait de l'animal après l'injection de la gélatine, et la réaction est également devenue acide et limpide. Alors on a mis ces deux décoctions, et le tissu, dans des tubes, le tout faisant 15 centimètres cubes; puis on a ajouté environ 1 gramme de levûre de bière à chaque tube, et on a fait fermenter. On a laissé la fermentation aller deux jours et on a obtenu 9 centimètres cubes de gaz pour le foie extrait après l'ingestion de la gélatine et 3 seulement pour le foie enlevé avant.

5° *expér. — Injection de gélatine dans la veine porte.* — Sur deux lapins, on a injecté par un rameau de la veine porte de la gélatine dans le sang après avoir lié un lobe du foie. On a sacrifié les animaux deux heures après, et on n'a pas constaté d'une manière évidente qu'il y ait une formation de matière glycogène dans le foie. Un phénomène singulier s'est montré dans ces expériences : les animaux, aussitôt après l'injection, parurent essoufflés, comme s'ils étaient très-fatigués. La respiration était très-accélérée et l'animal se tenait couché sur le ventre, les membres postérieurs étendus. Peu à peu cet essoufflement disparaissait, et, après une demi-heure ou trois quarts d'heure, les animaux étaient redevenus calmes.

J'ai vu que chez les lapins à jeun il ne faut pas injecter plus de 15 centimètres cubes de liquide dans la veine porte; sans cela, on amène, en général, la mort des animaux.

6° *expér.* — *Injection de gélatine dans le sang.* — *Empois dans l'estomac.* — Deux chiens de taille un peu au-dessous de la moyenne, l'un jeune, l'autre presque adulte, furent mis à jeun dans la cave pendant quatorze ou quinze jours.

1° Chienne presque adulte.

On enlève, comme à l'ordinaire, un lobe de foie; puis on essaye d'injecter par les rameaux de la veine porte une dissolution tiède de gélatine. Mais l'expérience n'ayant pas pu réussir, on fit l'injection par la veine jugulaire. L'animal avait été très-fatigué par les tentatives de la première opération, et il présenta une assez grande agitation après qu'on eut recousu la plaie du ventre.

Neuf heures après, l'animal fut sacrifié et l'on examina le foie avant et après l'opération.

En examinant comme d'ordinaire le foie pris avant, on y trouva de la matière glycogène en très-petite quantité, quoique d'une manière évidente.

Le foie pris trois heures plus tard ne contenait ni sucre ni matière glycogène; cela tient évidemment à ce que l'animal s'était trouvé, par suite de la difficulté de l'opération, dans un état maladif qui avait fait disparaître la matière glycogène qui existait avant l'opération.

Cette expérience ne suffit donc pas pour prouver que l'injection de gélatine dans les veines est incapable de

faire développer de la matière glycogène dans le foie, tandis que son ingestion dans l'estomac produit ce résultat. Dans tous les cas, cette expérience prouverait que si l'état morbide agit pour empêcher la formation de la matière glycogène, ce n'est pas en empêchant l'absorption de la substance ingérée.

2° Le second chien, le plus jeune, fut opéré comme le précédent, et on lui ingéra 25 grammes d'empois peu cuit d'amidon qui avait été préparé en jetant 25 grammes d'amidon dans 200 grammes d'eau bouillante et laissant ensuite refroidir. L'animal a bu une partie de ce mélange; on lui a injecté le reste dans l'estomac ; toutefois il en a un peu rendu par le vomissement. L'opération fut faite régulièrement et rapidement. La portion de foie extirpée fut examinée aussitôt. On la jeta dans l'eau bouillante, on la broya; il en résulta une décoction louche, qui par le refroidissement devenait transparente, et qui après l'addition de salive ne donnait que des traces de réduction du liquide de Barreswill, ce qui prouve que la matière glycogène avait disparu à peu près complétement dans le foie de ce chien; tandis que chez le premier qui était à peu près de même taille, le même temps d'abstinence n'avait pas fait disparaître aussi complétement la matière glycogène. Cette différence tient sans doute à ce que le premier chien était plus vieux.

Le foie de ce dernier chien était d'une coloration moins foncée que celui du premier; il était aussi plus ferme.

Après quatre ou cinq heures on sacrifie l'animal et on prend le foie que l'on traite de la même manière. Il en

résulte une décoction d'abord louche qui passe ensuite transparente par le refroidissement, et qui, traitée par le liquide cupro-potassique, donne directement une réduction extrêmement abondante. Le foie recueilli après l'injection contient donc beaucoup de sucre; mais il ne contient pas plus de matière glycogène que celui enlevé avant l'injection.

Le lendemain, on refit deux décoctions de deux morceaux de foie, l'un pris avant l'injection de l'amidon, et l'autre cinq heures après. On retrouva la même chose, c'est-à-dire que les deux décoctions ne renfermaient ni l'une ni l'autre de matière glycogène ; mais que la décoction du foie pris en dernier lieu renfermait du sucre très-évidemment. Ce jour-là les décoctions étaient acides, tandis que la veille elles étaient alcalines.

En résumé, cette expérience montrerait que, l'amidon ingéré dans l'estomac chez un animal à jeun depuis longtemps, et chez qui l'absorption se fait avec activité, il y a pénétration de sucre dans l'organisme et dans le tissu du foie, mais non formation de matière glycogène. De sorte que, d'après cela, il ne paraîtrait guère possible d'admettre que l'amidon peut servir directement à la formation de la matière glycogène. On voit seulement que dans ce cas il peut se trouver dans le foie du sucre qui ne serait pas le résultat de la transformation de la matière glycogène dans cet organe, mais bien du sucre provenant de l'extérieur.

7e *expér. — Gélatine dans le sang. — Graisse. —* (Novembre 1859.) Deux chiens à jeun depuis la veille sont pesés :

1° Un chien noir, à longs poils, pèse 6500 grammes; il est vif, gras, luisant, bien portant.

2° L'autre chien, rouge, à longs poils, pèse 5100 grammes. Il est moins gras, moins vif. Les deux chiens sont ensuite mis à l'abstinence pendant huit jours.

Le 23 novembre, on les pèse de nouveau. Le chien noir pèse 5700 grammes, le rouge pèse 4450 grammes; ce dernier aurait donc proportionnellement perdu davantage. Le même jour, on ingurgite au chien rouge 30 grammes de gélatine dissous dans 150 grammes d'eau environ. Au chien noir, on ingère 30 grammes de saindoux (graisse de porc) avec 150 grammes d'eau tiède.

Les 25, 27 et 29 novembre 1859, on répète les mêmes ingestions.

Le 30, à neuf heures et demie du matin, on fait une semblable ingurgitation (la dernière avait été faite la veille au soir) : à une heure, c'est-à-dire neuf heures et demie après, les deux chiens sont sacrifiés par la section du bulbe rachidien, et aussitôt, en incisant les parties molles du cou, on recueille le sang qui s'écoule.

Avant de sacrifier les chiens, on les avait pesés. Le chien noir pesait 6500; le chien rouge pesait 4200.

On avait remarqué que pendant toute la durée de l'expérience le chien noir avait été plus vif et plus vigoureux; il avait plus de voracité, s'agitait et cherchait constamment à manger. Le chien rouge n'était pas aussi vif; son poils semblait hérissé et ses yeux un peu enfoncés. Il ne s'agitait pas autant que le noir; cepen-

dant, quand il apercevait des aliments, il cherchait à les manger.

L'expérience a été, du reste, conduite sans accident, et l'ingurgitation des substances a toujours été complète.

En coupant les parties molles du cou pour faire écouler le sang, on a remarqué que quoique les deux chiens eussent été sacrifiés de même, par la section du bulbe, le sang du chien noir, nourri de graisse, était beaucoup plus foncé que le sang du chien rouge qui, nourri de gélatine, avait conservé son sang plus rutilant.

On remarqua aussi que le sang de ce dernier chien parut se coaguler plus vite que le sang du chien noir. Cette différence de couleur doit-elle être rapportée à la différence d'alimentation des deux chiens ou plutôt à leur état de vigueur différente qui a fait qu'au moment de la mort le chien noir a eu des contractions musculaires, des convulsions plus violentes? — Cette dernière explication paraît plus probable.

En ouvrant l'abdomen aussitôt après la mort, on a trouvé chez le chien noir, à la graisse, les chylifères pleins d'un liquide blanc chyleux, surtout dans le duodénum et dans le commencement de l'intestin grêle. Le mésentère contenait beaucoup de graisse; les intestins étaient vascularisés et ne paraissaient pas sensiblement diminués de volume. Chez le chien rouge, à la gélatine, au contraire, les chylifères n'étaient pas injectés d'un liquide blanchâtre, le mésentère ne contenait pas de graisse et l'intestin paraissait rétréci. Il faut noter que

dès avant l'expérience le chien noir était plus gras que le chien rouge.

On a extrait le foie des deux chiens. Celui du chien noir, à la graisse, d'un tissu plus foncé et gorgé de sang, pèse 113 grammes. Le foie du chien rouge, à la gélatine, dont le tissu d'une couleur moins foncée contient moins de sang, pèse 111 grammes. La vésicule du fiel était à peu près remplie de bile chez les deux chiens ; on l'avait enlevée avant de peser les foies.

En examinant ensuite les produits de l'autopsie, voici ce qu'on observa :

1° Le foie du chien rouge (à la gélatine) donna une décoction jaunâtre et opaline à chaud qui ne s'éclaircit pas quand on la filtra à froid.

2° Le foie du chien noir (à la graisse) donna une décoction d'un brun jaunâtre, légèrement opaline en la filtrant à chaud, mais devenant limpide lorsqu'on la filtrait à froid.

Chacune de ces décoctions fut précipitée par l'alcool à 40 degrés. Le précipité du foie du chien noir, à la graisse, était jaune brun, peu abondant; celui de la décoction du foie du chien rouge, à la gélatine, était beaucoup plus abondant et d'un blanc jaunâtre. Les deux précipités recueillis sur un filtre et desséchés présentaient tous deux une couleur jaune brune ; on les fit redissoudre dans de l'eau distillée froide. Le précipité obtenu du chien noir, à la graisse, donna une dissolution jaune brun, qui passa limpide à la filtration ; tandis que pour le précipité du foie du chien rouge, à la gélatine la dissolution filtra très-opaline. En ajoutant de

la salive, cette opalinité disparaît et le liquide devient limpide, mais reste légèrement jaune et beaucoup moins coloré que le même liquide chez le chien noir ; ce qui semblerait indiquer qu'il y a plus de matière colorante biliaire dans le foie moins riche en matière glycogène que dans celui qui en contient davantage.

En traitant la décoction primitive des foies par le charbon animal, on enlevait plus complétement les matières organiques qui accompagnaient la matière glycogène ; et on avait une décoction parfaitement limpide pour le foie du chien noir, et opaline pour le foie du chien rouge.

L'alcool formait un précipité caractéristique dans le liquide appartenant au chien rouge, à la gélatine, et ne formait dans le liquide appartenant au chien noir qu'un précipité excessivement faible, dû sans doute aux matières salines provenant soit du foie, soit du charbon lui-même.

On ajouta en excès de l'acide acétique cristallisable dans une portion des décoctions primitives de chacun des foies. Pour le chien rouge, à la gélatine, l'acide acétique donna un précipité très-net, blanc, au milieu duquel nageaient quelques particules d'un jaune tendre dont la coloration était due sans doute à de la bile. Pour le chien noir, l'acide acétique ne produisit pas de précipité blanc; on voyait seulement précipitées quelques-unes de ces particules jaunâtres. Ce qui semblerait indiquer que l'acide acétique peut, outre la matière glycogène, précipiter aussi quelques principes de la matière colorante biliaire.

Toutes les expériences qui précèdent démontrent qu'il y avait de la matière glycogène dans le foie chez le chien nourri à la gélatine, et qu'il n'y en avait que des traces chez le chien nourri avec de la graisse.

On voulut alors doser la quantité de cette matière glycogène par sa transformation en sucre, ainsi qu'on va le voir.

On prit 20 grammes du foie frais de chaque animal; on le fit cuire dans un peu d'eau; on le broya et on le jeta dans une éprouvette graduée de telle façon, que tissu et liquide occupaient 70 centimètres cubes pour chacune des éprouvettes.

On prit ensuite par décantation deux échantillons de 10 centimètres cubes de chacun de ces liquides; on ajouta dans l'un des échantillons 1 centimètre cube de salive, puis 1 gramme de levûre de bière; dans l'autre, 1 gramme de levûre de bière seulement. Après quoi on mit fermenter, en attendant toutefois que le liquide opalin fût devenu transparent et que la transformation en sucre se fût opérée. (Il a paru, dans diverses expériences, que la salive agissait plus lentement pour opérer la transformation de la matière glycogène en sucre dans la décoction hépatique, lorsque celle-ci n'avait pas été traitée par le charbon animal. Ce fait rentrerait dans les vues que nous avons émises relativement aux mélanges ou aux combinaisons possibles de la matière glycogène avec d'autres substances.)

La fermentation donna les résultats suivants :

Chien rouge, à la gélatine : 1er tube, 10 centimètres

cubes de liquide, plus 1 gramme de levûre de bière donnent 9 centimètres cubes de gaz.

2° tube, 10 centimètres cubes de liquide, plus 1 centimètre cube de salive, plus 1 gramme de levûre de bière donnent 22,5 centimètres cubes de gaz.

Chien noir, à la graisse : 1er tube, 10 centimètres cubes de liquide, plus 1 gramme de levûre de bière donnent 5 centimètres cubes de gaz.

2° tube, 10 centimètres cubes de liquide, plus 1 centimètre cube de salive, plus 1 gramme de levûre de bière donnent 4 centimètres cubes de gaz.

On a répété la même expérience en traitant la décoction des foies par le charbon animal. On a pris, comme précédemment, 20 grammes du foie de chaque chien ; on les a broyés et fait bouillir avec de l'eau et du charbon animal, ensuite on a mesuré dans deux tubes gradués, le tout faisant 70 centimètres cubes. On a filtré et on a fait fermenter les liquides comme il a été dit plus haut ; on a encore remarqué, ainsi que nous l'avons déjà dit, que l'action de la salive a été plus prompte et que la fermentation déterminée par la levûre de bière s'est établie plus rapidement aussi.

Voici les résultats de ces dernières expériences :

Chien rouge à la gélatine : 1° 10 centimètres cubes de liquide, plus 1 gramme de levûre de bière ont donné 12,8 centimètres cubes de gaz.

2° 10 centimètres cubes de liquide, plus 1 centimètre cube de salive, plus 1 gramme de levûre de bière ont donné 22 centimètres cubes de gaz.

Chien noir à la graisse : 10 centimètres cubes de

liquide, plus 1 gramme de levûre de bière ont donné 5 centimètres cubes de gaz.

2° 10 centimètres cubes de liquide, plus 1 centimètre cube de salive, plus 1 gramme de levûre de bière ont donné 4,4 centimètres cubes de gaz.

Il y avait donc, ainsi qu'on le voit, du sucre et de la matière dans le foie du chien rouge, tandis qu'il n'y avait que des traces de sucre dans le foie du chien noir.

Ce sucre provient évidemment de la transformation *post mortem* de la matière glycogène, parce qu'on n'a pas agi instantanément après la mort et qu'il y a eu transformation de la matière en sucre, transformation complète chez le chien noir qui en contenait très-peu, et transformation incomplète et même limitée chez le chien rouge qui en contenait beaucoup plus. Ceci prouverait encore que la gélatine a été favorable à la production ou à la conservation de la matière glycogène, tandis que la graisse n'a pas donné lieu à la production de cette matière, et que celle qui existait chez le chien et qui s'est transformée en totalité en sucre était due sans doute à un reste anciennement formé par d'autres aliments, mais non par la graisse. Cette expérience est d'autant plus concluante que l'animal qui a présenté la matière glycogène était le moins vigoureux, et que nous savons que cet état d'affaiblissement de l'animal est en général défavorable à la formation de la matière glycogène.

Chez ces deux chiens, les muscles ne contenaient pas de matière glycogène, et le sang recueilli présentait des traces de sucre.

8ᵉ *expér.* — *Gomme et gélatine.* — 3 août 1859. Deux chiens ont été mis à l'abstinence absolue à la cave.

Le 24, c'est-à-dire vingt et un jours après, les deux animaux ont été soumis aux expériences qui suivent.

L'un des chiens est de petite taille, adulte et maigre. Il est de la race griffon.

L'autre chien est jeune, n'a pas encore atteint son complet développement; mais il est très-gras. Il est d'une race de chiens de berger.

Au moment où ces chiens ont été mis en expérience, ils étaient tous deux bien portants; mais après les vingt et un jours d'abstinence, le petit chien était réellement malade : il était devenu excessivement maigre, les deux cornées étaient opaques et même ulcérées, les yeux enfoncés; l'animal se soutient avec peine. Tandis que le gros chien est resté vif, très-peu amaigri, présente des yeux parfaitement sains; en un mot, ne paraît nullement malade. Si ce dernier chien ne s'est pas échappé, n'a pas pris quelque aliment sans qu'on le sache, et si l'abstinence a été pour lui aussi complète que pour le premier chien, placé dans les mêmes conditions, cette expérience prouverait que les conditions d'âge moins avancé ne sont pas toujours une raison pour que l'animal supporte moins bien l'abstinence, car ici ce serait le contraire. Cela montrerait qu'indépendamment de la condition d'âge, il faudrait encore tenir compte de la taille, de l'état antérieur, et même de la race, conditions qui exercent aussi une influence sur le pouvoir de résistance à l'abstinence.

Quoi qu'il en soit, le 23 août à neuf heures du

matin, on ingéra dans l'estomac des deux chiens comparativement de la gomme et de la gélatine.

Chez le petit chien, on fit une incision sur la ligne blanche; on fit sortir un lobe du foie, on en lia une partie pesant environ 15 grammes que l'on réséqua; puis la plaie fut recousue.

Alors on ingéra dans l'estomac de l'animal une dissolution de 30 grammes de gélatine dans environ 250 grammes d'eau; mais l'animal fut pris de vomissements et ne garda guère que la moitié de la dose injectée. L'animal devint très-faible, et pouvait à peine se soutenir. Dans un effort de vomissement, il passa quelques gouttes de liquide dans la trachée. On laissa ensuite l'animal à lui-même.

Chez le gros chien, on fit également une incision sur la ligne blanche et l'on fit sortir un lobe du foie qu'on lia en en réséquant de 20 à 22 grammes environ. En ouvrant l'abdomen, on remarqua chez ce chien un pannicule graisseux considérable, tandis qu'il n'y avait pas la moindre trace de graisse chez l'autre chien. Du reste, le foie des deux chiens était ferme sous le doigt, comme dans le cas où les animaux sont restés longtemps à jeun.

La plaie du ventre étant recousue, on ingéra à ce chien 30 grammes de gomme dissoute dans environ 250 grammes d'eau tiède. Tout fut gardé, et l'animal but encore de l'eau qu'on lui offrit après. On abandonna alors ce chien à lui-même.

Après quatre heures environ, le petit chien, qui était très-faible, mourut. On fit son autopsie une

demi-heure après. L'animal offrait déjà la rigidité cadavérique qui paraissait être survenue très-promptement. On compara le foie avant l'opération avec celui qu'on retira à l'autopsie. On examina aussi l'état du canal intestinal.

La partie du foie reséquée avant l'opération avait été divisée en deux portions. L'une avait été cuite très-peu d'instants après l'extraction; elle donna une décoction alcaline, jaunâtre, légèrement louche. L'autre portion fut abandonnée à elle-même jusqu'à l'autopsie de l'animal. Alors on fit cuire cette portion, quatre heures après son extraction. Elle donna une décoction acide, jaunâtre, et toujours un peu louche. La première décoction ne réduisait pas sensiblement le liquide cupro-potassique, tandis que la seconde le réduisait très-nettement.

Le foie extrait après la mort de l'animal était noirâtre et très-brun par la stase du sang. Ce foie donna une décoction jaunâtre, acide, qui ne montrait que des traces de réduction avec le liquide cupro-potassique, et ne fournissait aucun des caractères de la matière glycogène. De sorte que, dans cette expérience, il était évident qu'au lieu d'avoir augmenté dans le foie, la matière glycogène y avait à peu près disparu en se changeant en sucre. Celui-ci, même, avait presque entièrement disparu en se changeant en acide lactique, ce qui explique la réaction acide survenue dans la décoction hépatique. Cette réaction acide par transformation du sucre peut aussi survenir, seulement plus lentement, lorsque le foie a été cuit. C'est ainsi, par

exemple, que la première décoction du foie qui était alcaline devient acide au bout d'un jour ou deux.

En ouvrant avec soin le canal intestinal de l'animal, on observa que tout le gros intestin, depuis le cæcum jusqu'au rectum, était enflammé et présentait des espèces de vergetures sanguines. L'animal avait aussi, avant sa mort, rendu des excréments sanguinolents. Cette altération n'existait que sur la membrane muqueuse du gros intestin; à l'extérieur, la membrane péritonéale était pâle et ne présentait aucune trace d'inflammation.

En ouvrant l'intestin grêle, sa membrane muqueuse fut trouvée pâle, et sa partie villeuse amincie, comme atrophiée par l'abstinence; elle ne présentait aucune trace d'inflammation, si ce n'est immédiatement après le pylore, dans le commencement du duodénum, où s'ouvrent les conduits biliaires et pancréatiques. Il y avait là des vergetures sanguines, moins prononcées cependant que celles du gros intestin. Ici encore l'altération était bornée à la membrane muqueuse; et à l'extérieur il n'y avait aucune trace de péritonite; on n'en trouvait dans aucun point de l'abdomen.

La membrane muqueuse de l'estomac présentait une rougeur générale, plus prononcée cependant dans la moitié pylorique. Cette rougeur contrastait avec la pâleur de l'intestin grêle, et elle différait cependant des vergetures du gros intestin et du commencement du duodénum. L'estomac et le commencement de l'intestin grêle contenaient de l'eau gélatineuse injectée pendant la vie l'animal.

La vésicule du fiel était très-volumineuse et distendue par une bile épaisse.

Les poumons de l'animal présentaient un peu de vascularisation, et dans quelques points, de très-petites taches, comme ecchymotiques.

D'après tout cela, on voit que cet animal était réellement malade des suites de l'abstinence trop prolongée, on voit aussi que cette circonstance a empêché la gélatine de produire de la matière glycogène comme cela a lieu ordinairement. Il faut donc, comme on le voit, ne pas pousser l'asbtinence au delà de certaines limites lorsqu'on veut faire l'expérience dans de bonnes conditions.

Il est néanmoins à remarquer que dans cet état l'animal avait conservé de la matière glycogène dans son foie, ce qui prouve que jamais cette matière ne disparaît absolument tant que l'animal vit. Le pancréas de l'animal était très-pâle, et on constata que son tissu avait encore la propriété de changer l'empois d'amidon en sucre. La vessie était contractée et ne contenait que peu d'urine.

Le gros chien, après l'opération, resta parfaitement vif et il fut sacrifié par la section du bulbe rachidien cinq à six heures après l'ingestion de la gomme.

A l'autopsie de l'animal, on ne trouva aucun signe de péritonite ; l'expérience était faite dans de bonnes conditions.

On retira une partie du foie et on l'examina comparativement avec le foie recueilli avant l'expérience, de la manière suivante :

Un quart d'heure environ après l'avoir extrait, on avait pesé 10 grammes du tissu du foie pris avant l'ingestion de la gomme. On les fit bouillir après les avoir broyés et on mesura le volume que formait le tissu du foie avec l'eau de décoction : le tout faisait 35 centimètres cubes.

Après la mort de l'animal, on pesa également 10 grammes du tissu du foie, on le fit cuire et on le broya de manière que le tissu et l'eau fissent précisément un volume total de 35 centimètres cubes.

Ces deux décoctions hépatiques étaient blanchâtres, louches, beaucoup moins jaunâtres que celles du petit chien, et elles contenaient évidemment du sucre, car l'une et l'autre réduisaient ; seulement la décoction du foie recueilli après la mort réduisait davantage, mais il faut ajouter qu'elle était moins opaline. Toutes deux étaient acides.

On prit alors 10 centimètres cubes de chacune de ces décoctions ; on ajouta à chaque tube 1 centimètre cube de salive, et bientôt les deux liqueurs devinrent parfaitement limpides. Alors on ajouta à chaque tube 1 gramme de levûre de bière et on mit fermenter sur le mercure. Le lendemain, la fermentation était achevée et on avait, pour la décoction du foie pris avant l'ingestion de la gomme, 13 centimètres cubes de gaz absorbable par la potasse. La décoction du foie pris après l'ingestion de la gomme donna seulement 10 centimètres cubes de gaz.

Ceci montre donc qu'il y avait moins de matière glycogène après l'ingestion de la gomme qu'avant, et cependant l'animal était dans de très-bonnes conditions,

nullement malade, et cette diminution de la matière glycogène ne pouvait s'expliquer que par la dépense que l'animal en avait faite sans la réparer, dépense qui avait encore été accrue par les mouvements auxquels il s'était livré. Quand un animal gagne de la matière glycogène par une alimentation, il faut donc admettre qu'il en a également dépensé, mais qu'il en a fait cependant plus qu'il n'en a dépensé.

On a ouvert l'intestin de ce chien dans toute son étendue; en aucun point on ne trouva d'altération de la membrane muqueuse intestinale. Tous les autres organes étaient sains, de sorte que l'expérience peut être considérée comme ayant été faite dans de très-bonnes conditions.

Il y avait, dans l'estomac de l'animal et dans son intestin grêle, de l'eau gommeuse, seulement l'estomac renfermait une masse considérable de poils que ce chien avait avalés, probablement en se léchant.

Cette expérience montre donc que la gomme, pas plus que la graisse et le sucre ou l'amidon, n'est susceptible de donner naissance à la matière glycogène du foie chez des animaux à jeun, auxquels on donne seulement cette alimentation exclusive. Car il pourrait en être autrement dans le cas d'alimentation mixte et variée.

9e *expér.* — *Influence du sucre sur la formation de la matière glycogène.* — Une chienne jeune et saine, laissée à l'abstinence complète pendant dix jours, fut opérée comme à l'ordinaire, c'est-à-dire qu'on prit un morceau de son foie par une incision faite sur la ligne

blanche, après quoi le plaie fut recousue. On ingéra alors 25 grammes de sucre de canne dissous dans 250 grammes d'eau tiède.

Six ou sept heures après, on ouvrit la plaie, on prit une nouvelle portion du foie et on ferma de nouveau la plaie.

Le lendemain matin, l'animal étant mort de péritonite, on retira une portion du foie, et voici les expériences que l'on fit sur les trois échantillons recueillis :

a, foie avant l'ingestion du sucre;

b, foie après l'ingestion du sucre ;

c, foie après la mort.

Foie *a*. — 6 grammes de foie, cuits avec un peu d'eau, donnèrent une décoction légèrement opaline qui s'éclaircit en filtrant après le refroidissement. La décoction est légèrement alcaline, presque neutre. Après l'addition de salive, il y a une réduction faible du liquide cupro-potassique, ce qui indiquerait des traces de matière glycogène. Cependant la décoction, qui était limpide, ne colorait pas par l'eau iodée. Mais en ajoutant un peu de charbon, qui sans doute dégageait la matière glycogène de sa combinaison avec la matière organique, la liqueur devenait légèrement opaline, et donnait alors une coloration très-faible par la teinture d'iode.

Foie *b*. — 6 grammes de foie donnèrent une décoction louche, opaline, de réaction neutre, ayant à peu près les caractères de la décoction du foie *a*. Après addition de salive, il y a réduction peut-être un peu plus évidente que celle de la décoction *a*.

Une portion de ce foie, qui avait été laissé abandonné

à lui-même, donna spontanément du sucre par l'altération de la matière glycogène qu'il contenait.

Foie *c*. — 6 grammes de foie donnent une décoction très-limpide, jaunâtre, ne réduisant pas le liquide cupro-potassique, ni directement, ni après l'addition de salive, ce qui prouve encore que le sucre et la matière glycogène avaient disparu par la péritonite.

Dans ces trois expériences, faites comparativement, on avait agi ainsi qu'il suit : on avait jeté 6 grammes de chacun des foies dans un peu d'eau bouillante ; on avait broyé aussi exactement que possible ; puis on avait mesuré exactement dans un tube gradué, ajoutant de l'eau de manière à obtenir un volume total de 10 centimètres cubes. Alors on jeta chacune de ces portions sur un filtre et on agit sur le liquide filtré. Ce procédé est préférable à l'expression du tissu dans un linge, et surtout au procédé qui consisterait à laisser dans le liquide le tissu du foie lui-même pour opérer la fermentation. En effet, lorsque le tissu du foie reste dans la liqueur, il se développe très-rapidement de l'hydrogène sulfuré ou des gaz dont le mélange peut introduire des causes d'erreur dans l'appréciation des produits de la fermentation du sucre. Enfin on prit des liquides filtrés *a*, *b*, *c*, et on les mit fermenter dans trois tubes contenant chacun $2^{cc},5$ de liquide. Le tube *a* donna 2 centimètres cubes de gaz ; le tube *b*, 3 centimètres cubes ; le tube *c*, aucune trace. On voit donc que le sucre donné seul ne semble pas avoir agi pour développer de la matière glycogène. Le léger excès trouvé dans le tube *b* pouvait peut-être tenir à du sucre transporté en nature dans le

foie. On n'a pas examiné dans l'urine de l'animal si le sucre y avait passé.

10e *expér.* — *Glycose.* — Chien loulou de taille moyenne, adulte, à jeun dans la cave depuis treize jours. On lui enleva un lobe du foie comme à l'ordinaire et on ingéra ensuite 15 grammes de sucre de fécule dans 250 grammes d'eau environ. Il faisait très-chaud; le chien but encore après l'opération, puis il vomit; mais il but encore à plusieurs reprises de l'eau sucrée avec de la glycose, qu'on lui donna et qu'il garda.

Six heures après l'opération, le chien fut sacrifié par la section du bulbe rachidien. Aussitôt on lia la veine porte et on en recueillit le sang dans lequel on constata, après l'avoir fait cuire avec du sulfate de soude, qu'il contenait des traces de glycose. On trouva également par le même procédé du sucre dans le sang des veines sushépatiques. Alors on examina comparativement les foies recueillis avant l'injection du sucre et six heures après.

1° Foie avant l'ingestion de glycose. Aussitôt après son extraction, ce foie avait été jeté dans l'eau bouillante, broyé et cuit avec du charbon animal. Il en résulta un liquide légèrement opalin, donnant directement des traces excessivement faibles de réduction; mais après l'addition de la salive, il y avait une réduction assez abondante: ce qui prouve qu'il restait encore une certaine quantité de matière dans le foie de cet animal, malgré les treize jours d'abstinence. Cela tient sans doute à ce que l'animal était adulte et que la disparition de la matière a lieu plus lentement dans ces circon-

stances. 10 grammes de ce foie furent abandonnés à la température ambiante pendant six heures; puis on fit cuire ces 10 grammes avec de l'eau, le tout faisant 30 centimètres cubes.

On fit fermenter 5 centimètres cubes de ce liquide auquel on ajouta un peu de salive pour achever la transformation de la matière. Le lendemain on avait 3 centimètres cubes de gaz.

2° Foie recueilli six heures après l'ingestion de glycose.

Ce foie, étant cuit avec du charbon, a donné une décoction plus jaune, plus bilieuse en quelque sorte, que celle du foie précédent; elle paraissait peut-être moins opaline.

On prit également 10 grammes de ce foie que l'on fit cuire avec de l'eau, le tout faisant 30 centimètres cubes. Puis on mit fermenter 5 centimètres cubes de ce liquide, en y ajoutant un peu de salive pour achever la transformation. Le lendemain on trouva qu'il s'était produit dans ce tube 6 centimètres cubes de gaz.

Cette plus grande quantité de sucre ne semble pas devoir être attribuée à une plus grande quantité de matière glycogène qui aurait été formée, car la seconde décoction du foie semblait en renfermer moins que la première; mais il renfermait plus de sucre parce qu'il était imprégné de celui qui avait été absorbé dans l'intestin. Cette expérience prouverait donc que la glycose seule n'est pas apte à produire de la matière glycogène dans le foie.

Cet animal était haletant et agité après l'opération; il but souvent: en un mot il parut moins bien supporter

cette opération; ce qui tenait sans doute à la très-grande chaleur. Ces expériences semblent plus faciles à faire pendant l'hiver.

11e *expér.* — *Injection de glycogène dans le sang.* — Sur un lapin à jeun depuis vingt-quatre à trente-six heures, ayant les urines acides, on fait par la veine jugulaire une injection de 30 centimètres cubes d'une décoction filtrée de foie de lapin très-opaline.

Après une demi-heure, le lapin fut sacrifié et nulle part on ne trouva de matière glycogène, ni dans ses muscles ni dans son foie.

On a fait l'expérience trois fois avec les mêmes résultats; seulement, dans un cas, on a trouvé que les urines de l'animal contenaient du sucre. L'urine était très-jaune, comme bilieuse, ce qui dépendait probablement de l'injection de la décoction hépathique.

Sur un autre lapin, on a injecté 1 gramme d'amidon soluble de Béchamp. Cet amidon a passé dans l'urine, en partie à l'état d'amidon, en partie à l'état de sucre, car les urines réduisent fortement le liquide cupro-potassique et colorent en bleu par l'iode. Mais les muscles et les autres organes de l'animal n'avaient pas retenu l'amidon.

Ces expériences montreraient que la localisation de la matière glycogène dans les muscles, ou dans un organe quelconque, et même dans le foie, n'a pas lieu lorsqu'on injecte celle-ci par la veine jugulaire.

12e *expér.* — *Influence de l'éther sur la formation de la matière glycogène.* — Un jeune chien fut mis à jeun pendant douze jours; puis on l'opéra comme précé-

demment, c'est-à-dire qu'on enleva un lobe du foie et on ingéra ensuite dans l'estomac 5 centimètres cubes d'éther, par-dessus lesquels on poussa 60 grammes d'eau tiède. L'animal n'éprouva aucun phénomène d'éthérisation; il resta vif, ce qui prouve qu'il n'était pas troublé par l'expérience, faite, par conséquent, dans de bonnes conditions. Il arrive, en effet, quelquefois qu'après la soustraction d'un lobe du foie les animaux sont tristes et abattus. Dans ce cas, le résultat de l'expérience pourrait être douteux, parce que, ainsi que nous le savons, la formation de la matière glycogène se trouve profondément modifiée par les états morbides qui peuvent survenir.

Cinq heures après l'opération de l'ingestion de l'éther, on sacrifia l'animal par la section du bulbe rachidien. En ouvrant l'abdomen, on trouva le canal intestinal vascularisé et assez semblable, par son aspect, à celui d'un animal en digestion. On prend un morceau du foie, qui est dense et dur sous le doigt, ce qui a lieu généralement chez les animaux à jeun, dont le foie est plus dur que pendant la digestion.

Les mouvements péristaltiques sont à peine visibles, comme cela a lieu en général chez les animaux qui ont jeûné longtemps. On fit cuire alors deux portions de foie, l'une, enlevée avant l'ingestion de l'éther, l'autre, cinq heures après. Les décoctions de ces deux foies, traitées par la salive, donnèrent des traces très-faibles de réduction ; mais, soumises à l'influence de la levûre de bière, il n'y eut de fermentation ni dans l'une ni dans l'autre.

Cette expérience, faite dans de bonnes conditions, prouverait que la formation de la matière glycogène dans le foie n'est pas seulement ici le résultat d'une seule excitation de la surface intestinale; mais qu'il faut en même temps qu'il y ait absorption d'une substance alimentaire capable de se changer en matière glycogène.

13e *expér. — Fibrine-amidon.* — 7 décembre 1858. Deux chiens à jeun depuis la veille furent pesés. Un chien loulou blanc pèse 7250 grammes, un chien épagneul rouge 4720 grammes. On les laisse pendant huit jours, jusqu'au 15, à l'abstinence absolue, alors on les pèse de nouveau : le chien loulou pèse 5900 grammes, et l'épagneul 3800.

Le 15, on donne au chien blanc de la fibrine de bœuf crue, bien lavée et exprimée à la presse. Il en mange, quoiqu'avec un peu de difficulté, environ 150 grammes. On donne au chien rouge 30 grammes de fécule réduite en empois dans environ 300 grammes d'eau. Le chien n'ayant pas voulu manger cette bouillie, on la lui ingurgite dans l'estomac.

Le 17, on donne de nouveau de la fibrine au chien blanc, qui est très-vif ; il en mange environ 300 grammes. On donne au chien rouge 30 grammes de fécule crue, délayée dans l'eau sans transformation en empois.

Le 18, on pèse les chiens avant de leur donner à manger : le loulou pèse 6150 grammes, l'épagneul 3770 grammes, ce qui montre que le chien loulou, qui avait mangé de la fibrine, avait augmenté de poids, tandis que l'épagneul, nourri de fécule, avait continué

à diminuer. Il faut ajouter que le loulou était toujours resté plus vif et plus vigoureux que l'épagneul.

Le 18, on donne à manger comme la veille aux deux chiens à onze heures, et à deux heures et demie ils furent sacrifiés par la section du bulbe rachidien.

Puis on recueille sur les deux chiens du sang de la veine porte et du sang dans le cœur.

On traite ces deux sangs par le sulfate de soude, puis on reprend à froid, par l'alcool, et on constate que chez le chien loulou il y a du sucre dans le sang du cœur et point dans le sang de la veine porte, tandis que chez le chien épagneul il y a du sucre dans le sang du cœur et aussi dans le sang de la veine porte.

Ensuite on extrait le foie chez les deux chiens : le foie du chien loulou pèse 192 grammes, sans la vésicule du fiel ; celui de l'épagneul pèse 121 grammes 5. En examinant ensuite le foie, on constate que la décoction du foie chez le chien loulou est très-opaline et contient beaucoup de matière glycogène, tandis que la décoction du foie du chien épagneul est très-légèrement opaline et ne contient que peu de matière glycogène.

Cette expérience semblerait donc prouver que la matière glycogène ne s'est produite que peu ou pas sous l'influence de l'amidon, tandis qu'elle s'est produite sous l'influence de la fibrine. Ce résultat, qui sera plus tard rapproché d'autres analogues, semble indiquer que l'organisme animal ne peut pas former du glycogène avec un corps ternaire seul, mais qu'il le peut avec des substances plus complexes, comme la fibrine.

14[e] *expér. — Influences diverses sur la destruction*

de la matière glycogène dans le foie. — La section de la moelle épinière dans le bas de la région cervicale entre la septième vertèbre cervicale et la première dorsale produit d'abord une excitation générale chez l'animal : les mouvements respiratoires augmentent considérablement, puis bientôt ils diminuent de nombre; peu à peu l'animal se refroidit surtout pendant l'hiver, les phénomènes de la circulation se ralentissent, le sang de l'animal devient moins foncé, plus rutilant; enfin, au bout de cinq ou six heures, lorsque l'animal est presque dans un état de mort apparente, que les respirations sont très-lentes, on constate que son sang général ne contient que des traces à peine appréciables de sucre, que le sang du foie en renferme davantage, quoique le tissu de l'organe n'en contienne pas du tout, bien qu'il soit pourvu d'une grande quantité de matière glycogène.

Cet état du foie, après la section de la moelle épinière dans la région indiquée, ressemble sous certains rapports à celui que l'on remarque chez les animaux hibernants ou chez les chiens quand on les a laissés longtemps à l'abstinence. La décoction du foie est alcaline ; mais il y a ce fait particulier de l'existence de la matière glycogène en très-grande abondance ce qui différencie ces animaux de ceux qu'on a laissés simplement à l'abstinence.

Il était intéressant de savoir si chez les animaux dont la moelle épinière était coupée la matière glycogène augmentait ou restait en même quantité. J'ai, dans ce but, coupé la moelle épinière à des lapins bien nourris et en pleine digestion, et aussitôt après on a lié et

extirpé un morceau du foie; puis on a comparé la quantité du sucre contenu avant l'expérience dans ce premier lobe du foie, à celle qui restait dans le foie au bout de cinq ou six heures, lorsque tout le sucre antérieurement formé du sang avait à peu près disparu. Plusieurs expériences ont montré qu'il n'y avait pas en réalité une augmentation de la matière glycogène. Il semblait même y avoir une faible diminution.

Cette influence de la section de la moelle épinière dans la région cervicale sur la conservation de la matière glycogène dans le foie est d'autant plus intéressante que la section de la moelle, plus bas, dans la région dorsale et surtout sa destruction dans une partie assez étendue produit un effet inverse : elle amène la disparition rapide de la matière glycogène.

L'enduit huileux sur la peau chez les lapins produit aussi des effets de refroidissement général; mais avec cette différence que la matière glycogène disparaît du foie en laissant une réaction alcaline aux muscles et au tissu de l'organe, ce qui prouverait que la matière ne s'est pas détruite en formant du sucre et de l'acide lactique. Dans le cas où elle se détruit normalement ou même par suite de la fièvre, le tissu du foie présente toujours après la mort une réaction acide.

§ II. — RELATIONS QUI EXISTENT ENTRE LA MATIÈRE GLYCOGÈNE DANS LES MUSCLES ET DANS LE FOIE (voy. leçon XIX[e], p. 426).

1[re] *série d'expériences* (1859). — La matière glycogène apparaît dans les muscles des animaux adultes

toutes les fois que les animaux sont très-bien nourris, quelle que soit d'ailleurs la nature de l'alimentation. Certains animaux semblent présenter cette matière glycogène musculaire en plus grande abondance. Tels sont les chevaux et les oiseaux. Peut-être même est-il certains muscles dans lesquels cette matière se rencontre en plus grande proportion que dans d'autres.

Cette matière disparaît ensuite dans l'abstinence prolongée, dans les contractions musculaires, etc. Cette matière disparaît aussi à la naissance chez les fœtus, et au réveil chez les animaux hibernants. Toutefois il faut remarquer que souvent la matière glycogène du foie disparaît avant celle des muscles du corps, surtout quand les animaux restent au repos, sans doute parce que la respiration, étant une fonction sans cesse en activité, agit en opérant d'abord la destruction de la matière glycogène hépatique.

Chez les animaux malades, chez les chevaux, par exemple, le même fait s'observe quelquefois; la fièvre peut faire disparaître la matière glycogène du foie avant celle des muscles. Malgré toutes ces circonstances, il est difficile de penser que la matière glycogène ne vienne pas du foie chez les animaux adultes, parce qu'on ne trouve pas dans leurs muscles les cellules glycogéniques qui se rencontrent partout où il y a formation de matière glycogène; à moins qu'on ne considère que les cellules qu'on observe dans la paroi du tube musculaire puissent jouer ce rôle.

C'est donc pour savoir si la matière glycogène qui infiltre les muscles provient du foie et est transportée

par le sang, que j'ai cherché à démontrer la présence de cette substance dans le sang par des expériences directes.

Chez des chiens et des lapins en pleine digestion, on a défibriné le sang, et l'on a trouvé que la fibrine traitée à froid ou à chaud par l'alcool potassé donnait un résidu indissous qui était soluble dans l'eau, précipitait par l'acide acétique. Toutefois les autres caractères de la matière glycogène étaient difficiles à saisir et il est douteux encore qu'il s'agisse de cette matière.

Dans d'autres cas, j'ai recueilli le sang des veines sus-hépatiques et l'ai immédiatement précipité par l'alcool. J'ai fait subir au *coagulum* plusieurs lavages successifs, à l'alcool, de façon à bien le dépouiller de tout le sucre qu'il renfermait, puis je l'ai fait dessécher à une étuve entre 30 et 40 degrés centigrades. En jetant ensuite ce sang sec coagulé dans de l'eau bouillante, le liquide n'était pas sucré, mais renfermait des traces appréciables de matière glycogène. Car si on laissait infuser ce sang, préalablement lavé à l'alcool, dans de l'eau tiède, il acquérait bientôt le pouvoir de réduire le liquide cupro-potassique, ce qui prouvait que la matière glycogène s'était alors changée en sucre.

J'ai injecté du sang défibriné dans un foie de lapin encore chaud; et, après l'avoir fait passer à plusieurs reprises, on l'a recueilli. Ce sang était devenu très-sucré, mais il ne contenait point de matière glycogène d'une manière bien évidente. Il n'est pas probable cependant que le non-entraînement de la matière glycogène fût dû à l'absence de la fibrine.

Toutefois il faudrait encore rechercher, dans des conditions particulières, à démontrer directement que la matière glycogène des muscles vient bien du foie. Il y a des faits positifs qui montrent que cette substance se rencontre dans les muscles; ainsi, chez les fœtus, chez les animaux hibernants, chez les grenouilles même, pendant l'hiver, le foie et les muscles sont remplis de matière glycogène ; mais, chez les fœtus, la matière glycogène existe dans les muscles avant d'exister dans le foie. Alors, dans ce dernier cas, on ne peut pas faire venir la matière glycogène du foie ; mais il y a ailleurs (dans le placenta, l'amnios, l'intestin), des cellules glycogéniques.

Il faudrait penser qu'alors cette matière vient des divers points de l'organisme où les cellules glycogènes existent, à moins qu'on ne mette en question la production exclusive de la matière glycogène par des cellules spéciales. Cette question peut paraître actuellement très-difficile à juger d'une manière absolue; mais il n'en reste pas moins démontré ce fait capital qu'il existe une fonction glycogénique chez les animaux comme chez les végétaux. Nous savons que cette fonction glycogénique est liée intimement dans les deux règnes aux phénomènes de développement chez l'embryon, et aux phénomènes de nutrition chez l'adulte, phénomènes qui sont de même nature. De sorte que les points obscurs, qui restent encore à éclaircir, sont relatifs à la physiologie générale qui embrasse tous les êtres vivants dans son domaine.

Expériences (1859). — Sur des chevaux malades,

mais mangeant néanmoins, et en digestion, nourris d'avoine et de farine, on a constaté que les muscles donnaient une décoction qui colorait en rouge vineux par l'addition de l'eau iodée. Cependant, sur les mêmes animaux, on a constaté que les organes splanchniques et même le foie donnaient des décoctions qui ne coloraient pas de la même manière par l'eau iodée.

Cette différence entre la décoction des muscles et la décoction des organes splanchniques peut provenir de ce que la matière glycogène se détruit très-rapidement dans les organes splanchniques, tandis qu'elle s'arrête, séjourne et ne se détruit pas dans les muscles, sutout au repos. Il serait difficile, en effet, de comprendre comment la matière glycogène pourrait séjourner dans le pancréas sans se détruire aussitôt. Pour ces chevaux, l'expérience du foie peut rester douteuse, parce que nous savons que chez ces animaux, comme chez le bœuf, la coloration de la matière glycogène est souvent dissimulée par des matières organiques. Toutefois, chez des chevaux dans ces conditions et en pleine digestion, j'ai constaté que le foie contenait du sucre. Mais lorsque ces animaux étaient à jeun, il a été impossible, dans quelques cas où leurs muscles contenaient encore de la matière glycogène, d'en trouver d'une manière aussi évidente dans leur foie.

Pour savoir si cette matière des muscles était en rapport avec la digestion, nous avons fait, avec notre ami M. Bouley, professeur à l'École vétérinaire d'Alfort, les expériences qui suivent :

On a enlevé sur un cheval, par une incision faite à la

peau, des morceaux de muscle fessier, et la décoction de ces muscles était colorable par l'eau iodée. On a ensuite pris successivement, par d'autres incisions, des morceaux de muscles fessiers, et on a constaté que ce n'est qu'au bout de neuf jours d'abstinence que la coloration disparaît complétement. Alors on donna à l'animal son alimentation ordinaire (foin, avoine, etc.) et on constata que dès le lendemain les muscles avaient repris la propriété de donner une décoction colorable par l'eau iodée.

Voulant savoir si cette accumulation de la matière dans les muscles dépendait nécessairement de l'alimentation amylacée, on a nourri des lapins avec de l'avoine, et, en les sacrifiant en pleine digestion, on trouvait dans leurs muscles de la matière glycogène. Chez d'autres lapins, nourris comparativement avec des carottes, il sembla qu'on trouvait la matière glycogène en moins grande quantité, mais cependant elle y était très-évidente lorsque l'animal était en pleine digestion. D'un autre côté, chez des lapins préalablement nourris avec de l'avoine, mais à jeun, il n'y avait pas dans leurs muscles de matière glycogène.

Un lapin très-vigoureux était nourri depuis deux jours avec des carottes. J'ai sacrifié cet animal, j'ai fait cuire son foie immédiatement, en le laissant tomber dans de l'eau bien bouillante. J'ai obtenu une liqueur blanchâtre très-opaline, laiteuse, que j'ai passée dans un linge et que j'ai laissé reposer pour qu'il n'y restât rien en suspension. J'ai trouvé que cette décoction, qui donnait environ 50 grammes de liquide pour tout le foie,

ne réduisait pas très-sensiblement par le réactif cupro-potassique. La liqueur colorait fortement en rouge vineux par l'eau iodée. Les muscles tout chauds de la cuisse de ce lapin furent également jetés en morceaux dans de l'eau bouillante, et il en est résulté un liquide légèrement opalin, colorant très-bien en rouge vineux par l'eau iodée. Ce liquide cesse d'être colorable par l'iode quand on y ajoute de la salive. Le même liquide légèrement opalin devenait alors limpide, ce qui prouve que la matière glycogène était transformée en sucre, quoique la réduction fût difficile à obtenir directement. En effet, la décoction musculaire décolore le liquide cupro-potassique sans le réduire; après l'action du sulfate de soude qui précipite cette matière décolorante, la réduction devient plus évidente et la fermentation peut se manifester dans tous les cas.

§ III. — FERMENTATION GLYCOSIQUE DANS LES MUSCLES DES FOETUS DE VEAUX (voy. leçon XIVe, p. 430).

Expériences (1858). — Les muscles des fœtus de veau contiennent de la matière glycogène pendant la vie embryonnaire. Lorsqu'on les fait cuire, on obtient une décoction chargée de gélatine dont il faut se débarrasser en traitant le tissu cru des muscles par le charbon, car cette substance gélatineuse, en se refroidissant, se coagule dans le filtre et empêche la filtration. Lorsqu'on traite cette décoction opaline gélatineuse de muscles, en la faisant bouillir avec l'acide sulfurique étendu, on obtient un liquide sucré qui réduit le liquide cupro-potassique. Lorsqu'on traite directement cette décoction

de muscles par le liquide cupro-potassique, on voit ce liquide prendre une teinte violette, et quelquefois il survient ensuite une sorte de décoloration du liquide, ce qui est dû sans doute à la présence des matières gélatineuses qui modifient la réaction. Traitée par la salive, la décoction ne devient pas complétement transparente ; mais cependant elle acquiert la propriété de fermenter, quoique lentement. La matière glycogène contenue dans les muscles colore en rouge vineux par l'eau iodée ; elle est précipitable par l'acide acétique et par l'alcool ; mais avec l'alcool on entraîne nécessairement en même temps la gélatine.

Lorsqu'on abandonne la décoction gélatineuse de muscles à elle-même, on voit qu'elle s'acidifie, se liquéfie en se putréfiant ; et quand on l'étend d'eau, on sent une odeur de fromage pourri et elle fermente seule par la chaleur de l'été. C'est probablement là une fermentation lactique et butyrique.

La matière glycogène se rencontre dans les muscles à toutes les périodes de la vie embryonnaire.

Chez un veau assez rapproché de la naissance, long de plus de soixante-dix centimètres et ayant beaucoup de poils, les muscles de la cuisse donnèrent une décoction très-opaline, nettement acide, prenant en gelée par le refroidissement, ne réduisant pas par le liquide cupro-potassique directement ; mais réduisant après l'action de la salive, et fermentant très-activement.

Le cœur du même veau paraissait contenir moins de matière glycogène. Le diaphragme en contenait aussi ; mais peut-être en moins grande proportion. Il a semblé,

en effet, qu'en se rapprochant du moment de la naissance les muscles des membres étaient ceux qui renfermaient le plus de matière glycogène. Après la naissance, toutefois, les mouvements font disparaître cette matière, car en prenant de la viande de veau chez le boucher, il ne m'est jamais arrivé d'en pouvoir tirer de la matière glycogène.

Lorsqu'on abandonne les muscles à eux-mêmes, jamais il ne se forme de sucre comme dans le foie : ces muscles pourrissent en devenant acides et en donnant naissance à des moisissures. Toutefois j'ai montré autrefois que lorsqu'on abandonne ces muscles dans de l'eau légèrement alcoolisée et que la température ambiante est chaude, il se fait du sucre probablement par un ralentissement de la fermentation lactique.

La présence de la matière glycogène dans les muscles est un fait qui paraît constant à toutes les périodes de la vie intra-utérine ; et elle ne suit pas de variations qui paraissent essentiellement liées aux phénomènes d'organisation des muscles. Toutefois la matière glycogène, qui existe d'abord comme infiltrée dans le tissu avant la formation de la fibre musculaire, est plus tard contenue dans les tubes musculaires. La matière glycogène paraît augmenter de quantité dans les muscles, surtout dans les muscles des membres, à mesure que le fœtus approche du terme de sa naissance. Il semble, à cet égard, qu'il y ait un rapport direct entre les muscles et le foie ; que lorsque le foie contient plus de matière glycogène, les muscles en contiennent aussi davantage ; tandis que, comme nous l'avons vu, l'inverse a lieu pour les

poumons. Cela prouverait-il que la matière glycogène des muscles est fournie par le foie? L'acide lactique fourni par les muscles est un acide lactique particulier. Or cet acide lactique est fourni sans doute par la matière glycogène ; il faudrait alors voir si la matière glycogène du foie donne un acide lactique semblable à celui des muscles. Ce serait une présomption pour penser que leur origine est la même. Nous verrons plus tard à discuter cette question. Mais il paraît assez évident que le cœur contenait moins de matière glycogène que les autres muscles. Est-ce parce que ce muscle est constamment en mouvement, tandis que les autres seraient en repos?

J'ai vu en effet que des muscles paralysés et au repos forcé (lapins) se chargent de glycogène. J'ai observé dans ces cas que le glycogène donne par l'iode une coloration tout à fait bleue comme de l'amidon.

Lorsque l'on fait dessécher des muscles ou des poumons glycogéniques de fœtus de veau, et qu'ensuite on les fait bouillir dans l'alcool, on obtient par le refroidissement des cristaux qui paraissent être soit de l'hippurate d'ammoniaque, soit de la cholestérine. Il faudra rechercher si ces corps sont formés par fermentation et s'il y a un rapport entre eux et la matière glycogène.

Il ne paraît pas y avoir un rapport direct entre la quantité de matière glycogène des muscles et la quantité de gélatine qu'ils peuvent fournir. J'ai souvent trouvé des muscles de lapin fournissant de la gélatine par une longue coction, quand même ils ne contenaient pas de matière glycogène.

Chez un lapin nourri de carottes, la décoction des muscles de la cuisse se prenait en gelée par le refroidissement, colorait en rose par l'eau iodée quoique la liqueur ne fût que peu opaline, tandis que le foie, qui contenait une décoction très-chargée de matière glycogène, ne présentait pas du tout l'aspect gélatineux. Néanmoins ce caractère gélatineux n'a rien d'absolu, car il existe pour le foie de bœuf et de mouton dont la décoction prend en gelée par le refroidissement.

La matière glycogène disparaît après la naissance par suite des mouvements musculaires.

Chez de petits chats ce fait a été également constaté.

Chez les fœtus de veau, la matière glycogène qu'on obtient par la décoction des muscles m'a paru donner une coloration bleue plus énergique chez ceux qui étaient près de la naissance que chez les fœtus plus jeunes. Dans le cœur et dans les muscles de la vie organique, la coloration est bien moins prononcée. Il m'a paru aussi que cette matière, précipitée par l'alcool, n'était pas aussi facilement soluble dans l'eau que celle obtenue du foie. Quand on fait bouillir du tissu musculaire de fœtus avec de l'alcool potassé, on obtient un résidu insoluble qu'on décante après l'avoir laissé déposer. On peut saturer alors par l'acide acétique cristallisable ; on filtre et on a sur le filtre une matière qui, en général, bleuit par l'iode d'une façon très-nette.

En traitant le tissu musculaire par la potasse alcoolisée à froid, on obtient le même résultat.

J'ai fait dissoudre à froid du tissu musculaire d'un fœtus de veau très-jeune dans de l'alcool potassé. Il s'est

formé au fond du tube un dépôt d'une matière blanche. Cette matière, examinée au microscope après addition d'une goutte d'acide acétique cristallisable, montrait des granulations amylacées, et quelquefois l'apparence de grandes cellules formées de couches concentriques qui, par l'iode, donnaient une coloration véritablement bleue. Il faudrait rechercher si ces corpuscules concentriques sont vraiment de la matière glycogène, ou si cette coloration bleue ne serait pas la conséquence de la réaction de l'iode sur certaines formations chimiques analogues à la cholestérine.

Il serait aussi à rechercher si les cristaux qui se forment dans l'alcool, lorsqu'on y a fait bouillir des muscles ou des poumons de fœtus, ne sont pas colorables par l'iode comme la cholestérine elle-même.

Lorsqu'on abandonne les muscles des fœtus de veau à eux-mêmes, ils présentent bientôt une réaction acide due à une fermentation lactique qui s'établit. Mais si, comme pour le poumon, on modère cette fermentation par de l'eau alcoolisée au tiers, on obtient le même résultat, c'est-à-dire une fermentation glycosique.

Le cœur aussi bien que les muscles des membres sont aptes à produire cette fermentation.

Les conditions de cette fermentation glycosique des muscles sont tout à fait analogues à celles de la fermentation glycosique des poumons, et, lorsque le sucre disparaît, on voit se produire des végétations; la coction empêche cette fermentation.

Lorsque les muscles ont été desséchés et qu'on les remet dans l'eau alcoolisée, ils reprennent également la

propriété de donner une fermentation glycosique. Les muscles déterminent également la fermentation alcoolique quand on y ajoute du sucre de canne ou du glycose avec de l'eau ; on observe encore dans ce cas la formation de levûre de bière.

§ IV. — FERMENTATIONS GLYCOSIQUES DES POUMONS DE VEAU (voy. leçon XIXe, p. 497).

Août 1853. Les poumons de fœtus de veau, dans la première période de la vie intra-utérine, c'est-à-dire avant l'établissement de la fonction glycogénique du foie, ont la propriété de donner une fermentation glycosique quand on modère par l'alcool la fermentation lactique qui s'en emparerait très-rapidement si l'on abandonnait le tissu du poumon à lui-même. Peut-être aussi l'eau qu'on ajoute en même temps que l'alcool a-t-elle un effet utile dans cette fermentation. Quoi qu'il en soit, voici les expériences.

Des poumons de veau furent mis à macérer dans de l'eau alcoolisée, contenant une partie d'alcool pour deux parties d'eau. En abandonnant ces poumons dans un vase découvert, à une température ambiante chaude, pendant l'été, par exemple, on trouve que le liquide rougeâtre de la macération est bientôt chargé de sucre. Cette fermentation semble marcher plus vite lorsque le poumon n'est pas complétement submergé et qu'une partie reste exposée à l'air. Cela semblerait prouver que l'influence de l'air est nécessaire pour ces fermentations : en effet, elles sont moins actives dans un flacon bouché.

En même temps que cette fermentation s'accomplit, il se fait habituellement un précipité de matières organiques, qui résulte en partie de la présence de l'alcool, et en partie sans doute de la fermentation qui donne au liquide une réaction constamment acide.

Le sucre qui se forme change la densité du liquide. En effet, si on prend la densité du liquide avec l'aréomètre au commencement de l'expérience, on voit que l'aréomètre monte dès le lendemain quand le sucre a apparu. Mais les jours suivants l'aréomètre ne monte plus, ce qui semblerait indiquer que la quantité de sucre qui se forme dans cette fermentation n'augmente pas au delà d'une certaine proportion.

Le sucre persiste longtemps dans ces fermentations et la putréfaction du tissu n'a pas lieu : le sucre peut rester en quelque sorte indéfiniment lorsque l'évaporation de l'alcool n'amène pas la fermentation lactique et la destruction du sucre. On voit constamment coïncider avec la destruction du sucre l'apparition de moisissures à la surface du liquide; de sorte que l'apparition de ces penicilliums indique à peu près constamment la disparition du sucre. Lorsqu'on conserve ces liqueurs dans un flacon bouché, on peut garder le sucre pendant très-longtemps sans qu'il se forme des végétations. Peut-être se forme-t-il aussi de l'acide acétique pendant cette fermentation, car on aperçoit le plus ordinairement des moucherons du vinaigre autour des vases dans lesquels se fait la fermentation.

La quantité de sucre qui se forme est quelquefois considérable : dans une analyse on a trouvé 2 déci-

grammes pour 100 grammes, quelquefois même on en trouve davantage.

Lorsqu'on fait sécher le tissu du poumon, et qu'ensuite on le met dans de l'eau alcoolisée, on obtient la même fermentation glycosique.

Les poumons de fœtus de veau dans la dernière période de la vie embryonnaire, lorsque le tissu du foie contient du sucre, ne se prêtent pas tous à cette fermentation glycosique; et les poumons de veaux qui se rapprochent de la naissance ne donnent plus cette réaction. Après la naissance, avec le poumon de l'animal qui a respiré, nous n'avons jamais pu produire la même fermentation glycosique.

Cette fermentation glycosique est bien facile à comprendre aujourd'hui, tandis qu'à l'époque où j'observai pour les premières fois le phénomène (voy. *Leçons de physiologie appliquée à la médecine*, 1855), je ne pouvais en expliquer le mécanisme, ne connaissant pas la matière glycogène : elle provient de la transformation de la matière glycogène en sucre; l'alcool agit en empêchant ce sucre de se transformer trop rapidement en acide lactique. Quant au ferment qui transforme cette matière, il existe dans le poumon, et on peut dire que c'est un ferment lactique des plus actifs.

Pour empêcher la fermentation de se produire, il suffit de détruire le ferment, par la cuisson, par exemple; alors il ne se produit plus de sucre, lors même qu'on met le tissu du poumon cuit dans de l'eau alcoolisée.

Certains acides aussi empêchent la fermentation : l'acide chlorhydrique, par exemple. Le chlore empêche

aussi la fermentation. L'esprit de bois, à peu près dans les mêmes proportions que l'alcool, favorise comme lui la fermentation glycosique. Non-seulement les poumons de fœtus de veau sont capables de donner cette fermentation ; mais ceux de fœtus de mouton réagissent de même.

Il semble dans ces fermentations glycosiques se développer des gaz qu'il sera utile de recueillir pour constater leur nature.

Il y a une certaine proportion à observer entre la quantité de liquide et celle de tissu qu'on emploie ; quand on met trop de tissu, la fermentation glycosique ne se produit pas parce que la proportion d'alcool est trop faible : c'est alors la fermentation lactique qui s'établit.

Le ferment pulmonaire n'agit pas sur la salicine.

L'éther ne détruit pas le ferment pulmonaire, car après avoir laissé séjourner un morceau de poumon dans l'éther, on le mit dans l'eau alcoolisée et il se produisit du sucre comme à l'ordinaire.

Lorsque l'on prend ces poumons de jeune fœtus de veau et qu'on y ajoute du sucre de canne ou du glucose avec de l'eau, on voit bientôt se faire, sous l'influence d'une température convenable, une fermentation avec dégagement de gaz et cette fermentation marche très-activement. C'est sans doute une fermentation alcoolique, car il se forme au fond du tube un dépôt qu'on peut reconnaître pour être de la levûre de bière.

Lorsque la fermentation est finie, si l'on réajoute du sucre, on la voit recommencer, en même temps que se

forme une plus grande quantité de levûre de bière. On voit donc ainsi que le ferment du poumon peut donner lieu à la fermentation alcoolique avec du sucre. Dès lors on se demande pourquoi ce n'est pas cette fermentation qui a lieu naturellement et pourquoi la fermentation lactique survient constamment. Cela peut tenir à ce qu'il y avait trop peu de sucre pour la quantité de ferment, ou bien à ce que l'addition d'eau peut modifier les réactions.

§ V. — RELATION DE LA RÉACTION DES MUSCLES AVEC LA PRÉSENCE DE LA MATIÈRE GLYCOGÈNE (voy. leçon XIX[e]. p. 432).

1° (1858) Sur un lapin mort de faim après quatre à cinq jours d'abstinence, on fait, dix à douze heures après la mort, l'examen de la réaction des tissus et voici ce que l'on constate :

1° *Muscles*, donnent une décoction alcaline.
2° *Capsules* surrénales, décoction alcaline.
3° *Urines* neutres, contiennent de l'albumine.
4° Rein, décoction alcaline.
5° Le foie, très-noir, décoction limpide, ni sucre ni matière, décoction légèrement alcaline ou neutre.
6° Paroi interne de l'estomac, acide (cette acidité persiste toujours, elle ne tient pas à de la matière glycogène).

Respiration musculaire. — Le lendemain on prend 10 grammes des muscles de la cuisse de ce lapin, on les pile, on les place dans un tube avec 20 centimètres cubes d'air ordinaire; — dans un tube on place 10 grammes de muscles dans les mêmes circonstances, seulement on y ajoute un peu de glycose.

On place les deux tubes au soleil pendant cinq à six heures, après quoi on fait l'analyse des gaz, et voici ce qu'on obtient :

	Gaz analysés.	Après KO.	Après PCr.
Muscles sucrés	103	100	84
Muscles naturels.......	95	92,5	78

Le lendemain, les muscles étaient altérés; il s'était produit beaucoup de gaz surtout dans les muscles additionnés de sucre où on trouve davantage de CO^2, la réaction étant devenue acide, tandis qu'elle était alcaline dans les muscles seuls. Ainsi chez cet animal mort de faim, la matière glycogène a complétement disparu de son foie et de ses muscles. Ils ont présenté une réaction alcaline, ce qui prouve que la réaction acide des muscles est liée à la présence de la matière glycogène.

Chez les oiseaux qui meurent de faim très-vite, j'ai constaté que toujours les muscles sont alcalins après la mort, tandis que chez des animaux de même espèce, sacrifiés pendant la vie, les muscles sont toujours acides.

2° Chien mort après l'ablation du ganglion premier thoracique, après cinq à six jours d'abstinence.

Aussitôt après la mort, on constate que la raideur cadavérique est arrivée tardivement et que les muscles sont restés très-longtemps irritables. — Les muscles de l'animal étaient acides; la décoction du foie était claire, acide, ne renfermait ni sucre ni matière glycogène.

Une chienne, vieille et grasse, ayant eu le nerf vague coupé et le ganglion cervical inférieur enlevé, vécut cinq à six jours sans manger, puis on l'empoisonna par une flèche d'upas antiar.

Le foie a donné une décoction acide contenant du sucre et des traces de matière glycogène.

La décoction des poumons est alcaline.

Ainsi chez ces animaux chez lesquels la matière glycogène n'avait pas entièrement disparu, les muscles ont toujours la réaction acide.

3° Un lapin vigoureux et en digestion a été empoisonné par une flèche de poison du cœur (venin de crapaud). L'animal est mort en dix à douze minutes. En plaçant un thermomètre dans le rectum pendant l'empoisonnement, la température n'a pas sensiblement varié; il y avait peut-être eu un léger abaissement, mais c'est douteux. En ouvrant le thorax aussitôt après la mort, le cœur avait à peu près cessé de battre. J'ai alors pris le cœur qui n'était pas encore rigide, je l'ai vidé de son sang, et j'ai constaté que la coupe de son tissu était fortement acide. J'ai examiné successivement divers muscles de la cuisse et des autres parties du corps. J'ai bien nettement constaté qu'il y avait des muscles qui étaient acides avant d'être rigides, et il m'a même semblé que des muscles encore irritables étaient déjà acides.

4° Deux lapins albinos de la même portée, l'un à jeun depuis trois ou quatre jours, l'autre en pleine digestion, sont empoisonnés l'un et l'autre par une flèche de poison du cœur (venin de crapaud) introduite sous la peau du dos.

Le lapin à jeun meurt en sept minutes.

Le lapin en digestion ne meurt qu'en vingt et une minutes.

Chez tous les deux il y a salivation avant de mourir ; mais d'abord, le lapin à jeun ne paraissait rien éprouver, car il mangeait au moment où les accidents de l'empoisonnement se sont manifestés.

Après la mort, on examine la réaction des tissus chez les deux lapins, en jetant les organes dans de l'eau distillée bouillante.

Chez le lapin à jeun.

Les *urines* sont *acides*, claires ; le rein est *neutre ;* les capsules surrénales sont *acides*.
Cerveau alcalin.
Glandes salivaires *alcalines*.
Muscles, décoction *alcaline*.
Rate, décoction *alcaline*.
Ganglion mésentérique, décoction *alcaline*.
Poumon, décoction *alcaline*.
La raideur cadavérique arrivée plus vite.

Chez le lapin en digestion.

Urines troubles, alcalines. — Rein, décoction *acide*.
Capsules surrénales } n'ont pas été examinés.
Cerveau }
Glandes salivaires, décoction faiblement *acide*.
Ganglion mésentérique *alcalin*.
Poumon, décoction *alcaline*.

§ VI. — EXPÉRIENCES DIVERSES.

Sensibilité relative des procédés saccharimétriques (voy. leçon VIIe, p. 187). — Le procédé de recherche du sucre (glycose) par les liqueurs cuivriques est le procédé de recherche et de dosage le plus sensible de tous. Les procédés optiques ou de fermentation sont beaucoup moins sensibles. C'est ce qui explique comment il a pu se rencontrer des contradictions apparentes dans cer-

taines expériences. Ainsi, dans nos premières expériences de même que dans celles de Lehmann, on avait conclu que chez animaux nourris de viande il se trouvait du sucre dans le sang des veines sus-hépatiques, mais qu'il n'y en avait pas dans le sang de la veine porte. Cela tient à ce que Lehmann et moi avions employé le procédé de la fermentation, qui ne peut pas déceler au delà d'un centième de sucre, tandis que dans mes dernières expériences, j'ai fait usage des liqueurs cuivriques, qui décèlent jusqu'à 1/5000 de glycose. On le voit, il n'y a donc pas contradiction dans ces expériences; la critique rend compte des résultats obtenus. D'ailleurs on ne comprendrait pas que le sang de la veine porte fût absolument exempt de sucre, puisque dans tous les sangs veineux, le sucre venant des artères ne se détruit qu'incomplétement.

Il y a encore une autre circonstance qui avait été invoquée avec raison comme pouvant masquer la présence du glycose dans le sang; c'est la présence de matières de l'ordre des peptones, qui n'ayant pas été précipitées, auraient empêché par leur présence la précipitation de l'oxydule de cuivre. Je me suis assuré que le sulfate de soude neutre lui-même ne précipite pas les peptones complétement, surtout quand le sang a déjà subi un commencement d'altération.

Ainsi, j'ai constaté avec M. Berthelot que du sang de bœuf pris à l'abattoir, dans lequel on avait laissé le sucre se détruire, afin d'y retrouver une nouvelle quantité de glycose qu'on y aurait ajouté; nous avons constaté, dis-je, que le sulfate de soude neutre laissait non

précipitées des matières peptoniques qui pouvaient, comparativement avec de l'eau distillée, masquer jusqu'à 1/1000 de sucre. Dans ce cas le sous-acétate de plomb, ou bien un mélange de sulfate de soude et de chlorure de sodium, ou du sulfate de soude neutre, plus un peu d'acide chlorhydrique, ou mieux encore du bisulfate de soude, précipiterait toutes ces matières peptoniques, de telle sorte que rien ne masquerait plus la réaction des liquides cuivriques. — Le charbon animal ne produirait pas le même résultat, et en outre il entraînerait toujours une certaine proportion de matière sucrée.

La fermentation alcoolique peut avoir lieu dans des liquides sucrés dont on a précipité les matières albuminoïdes par le sulfate neutre de soude ou par le charbon animal, mais elle n'a pas lieu dans les liquides sucrés précipités par le chlorure de sodium ou le bisulfate de soude.

De même, le sucre (glycose) se détruit assez rapidement dans les liquides précipités par le sulfate de soude neutre et par le charbon animal, tandis qu'il ne se détruit pas d'une manière sensible dans les liquides précipités par le chlorure de sodium et par le bisulfate de soude.

Diabète artificiel (voy. leçon XVe, p. 370). — Le diabète se rattache étroitement au système nerveux, ainsi que le prouve la possibilité de faire apparaître le sucre dans les urines en blessant le plancher du quatrième ventricule (diabète artificiel), et ainsi que le démontrent les observations cliniques dans une foule de

circonstances. Car il est impossible que la clinique et la physiologie soient en désaccord. Si ce désaccord existait, cela prouverait seulement, que la science physiologique n'est pas encore assez avancée pour résoudre le problème pathologique.

Je crois qu'il faut considérer cette influence du système nerveux dans le diabète comme une action vaso-dilatatrice ou plutôt histo-calorifique exercée par l'influence de la moelle épinière. J'ai déjà montré qu'il y a une sorte d'antagonisme entre les nerfs vaso-dilatateurs calorifiques et vaso-constricteurs frigorifiques. J'ai fait voir que dans la glande sous-maxillaire les nerfs vaso-dilatateurs calorifiques (corde du tympan) viennent du système cérébro-spinal, tandis que les nerfs vaso-constricteurs frigorifiques viennent du système ganglionnaire sympathique. Je possède un grand nombre de faits inédits qui me permettent de généraliser cette vue, et de placer l'origine des nerfs vaso-dilatateurs calorifiques dans le système cérébro-spinal, et l'origine des nerfs vaso-constricteurs frigorifiques dans le système ganglionnaire du grand sympathique. Le système nerveux cérébro-spinal est en réalité le système excitateur du système ganglionnaire, et quand on supprime l'action de la moelle allongée, l'action du nerf frigorifique domine et il y a refroidissement du corps.

Or, tous les organes du corps reçoivent les deux ordres de nerfs qui sont en rapport avec les deux ordres de phénomènes d'assimilation et de désassimilation qui s'y accomplissent.

Les nerfs vaso-dilatateurs calorifiques président aux

actes du fonctionnement organique, et leur intervention se traduit par une sorte d'excitation paralytique par interférence ou par substitution des nerfs vaso-constricteurs. Le tissu du foie alors devient plus chaud, fonctionne avec plus d'activité, le sucre s'y produit en plus grande abondance, etc. C'est là une loi pour tous les autres organes. Le système nerveux vaso-constricteur frigorifique, ainsi que je l'ai déjà longuement développé ailleurs, fait, au repos, l'office d'une espèce de frein qui, dès qu'il vient à cesser, met momentanément l'organe en fonction. La température s'élève alors, le sang devrait être plus chargé d'acide carbonique s'il y a réellement une combustion plus active. Toutefois, je dirai ici ce que j'ai déjà dit bien souvent (voy. *Leçons sur la chaleur animale*, p. 172), ce n'est pas une combustion proprement dite, c'est un phénomène chimique d'une autre nature plutôt analogue aux fermentations. En effet, si, quand un muscle entre en contraction, le sang artériel s'appauvrit en oxygène, et si le sang veineux s'enrichit en acide carbonique, il ne faut pas croire que ce soit la preuve qu'il y a eu combustion directe dans le muscle; ce serait une aussi grande illusion que de croire qu'il y a combustion dans le poumon parce qu'il y disparaît de l'oxygène et y apparaît de l'acide carbonique. L'oxygène se fixe dans le muscle, sans doute, mais l'acide carbonique qui apparaît provient d'oxygène préalablement fixé dans le tissu musculaire. Ce qui le prouve, c'est que le muscle produit de l'acide carbonique et de la chaleur en se contractant sans l'intervention du sang. Dans les glandes, comme je l'ai prouvé depuis longtemps, la cha-

leur se produit sans une formation directe d'acide carbonique aux dépens de l'oxygène qui disparaît en plus faible proportion que dans le muscle. C'est pendant le repos de la glande que le sang se dépouille surtout de son oxygène, ce qui prouverait que la fixation de l'oxygène dans les tissus et la formation de l'acide carbonique sont deux phénomènes indépendants.

Là encore la chaleur peut se produire sans l'intervention de la circulation, ce qui prouve que les phénomènes chimico-physiques s'accomplissent principalement dans les tissus des organes et non dans le sang.

Ce sont les nerfs médullaires, je le répète, qui règlent ces phénomènes. — Au repos, le nerf vaso-constricteur joue le rôle de frein ; dès que ce nerf cesse d'agir, le tissu fonctionne et la chaleur se développe. C'est ainsi que j'ai montré qu'en coupant les nerfs d'un muscle ou d'un autre organe sur un animal récemment mort, dont la circulation est arrêtée, il y a aussitôt développement de chaleur dans cet organe privé de ses nerfs. Ce sont d'ailleurs là des questions très-importantes de physiologie générale sur lesquelles j'aurai occasion de revenir, quand je reprendrai la critique expérimentale des nerfs vaso-moteurs et des nerfs thermiques, en montrant que ce sont les phénomènes chimico-physiques et calorifique qui l'emportent sur les phénomènes mécaniques et règlent les actions vaso-motrices dilatatrices et constrictives.

Expérience du foie lavé (voy. leçon XIe, p. 279, et leçon XIIe, p. 298). — Lorsqu'on sacrifie un animal bien portant et en pleine digestion, on observe ce fait que le sucre se détruit dans le sang et dans tous les or-

ganes du corps où il est porté par la circulation. Un seul organe fait exception, c'est le foie, qui, au lieu de détruire le sucre qu'il renferme, en forme au contraire des quantités nouvelles et considérables.

Pour montrer que cette formation du sucre dans le foie après la mort est indépendante du sang, j'ai imaginé l'expérience *du foie lavé*. Là, encore, le foie est le seul organe lavé qui forme du sucre après la mort. Cependant il n'est pas le seul qui contienne de la matière glycogène; il s'agirait donc de savoir si les muscles lavés peuvent, à l'aide de la matière glycogène qu'ils contiennent, former du sucre. J'ai fait à ce sujet un grand nombre d'expériences dont voici les résultats généraux.

1° Lorsqu'on lave les muscles chez des chiens dans lesquels il y a de la matière glycogène musculaire, on voit, au bout d'un certain temps, que la liqueur qu'on obtient par la cuisson des muscles réduit la liqueur de Fehling; mais d'une manière irrégulière et incomplète. Cette réduction semble due à une matière analogue à la dextrine, qui ne cède pas de matière sucrée à l'alcool.

2° Chez les lapins bien nourris dont les muscles ont été traités de la même manière, je n'ai pas constaté la formation de cette matière analogue à la dextrine.

3° Les muscles détruisent dans l'état normal pendant la vie comme après la mort la matière glycogène en la transformant en acide lactique. Ils contiennent donc un ferment lactique soluble très-actif. Quand par le lavage on affaiblit l'action de ce ferment lactique, il se pourrait qu'il y eût formation de dextrine et peut-être même du

sucre dans certain cas. Alors on retomberait dans mes anciennes expériences où j'ai vu le sucre se former dans les muscles lorsqu'on ralentit la fermentation lactique par de l'eau alcoolisée.

4° Dans tous les cas, les liquides réducteurs obtenus des muscles lavés fermentent lactiquement avec une grande intensité; mais j'ai constaté que la fermentation lactique se fait avant la production du ferment lactique figuré, qui lui-même agit ensuite avec une grande énergie pour détruire la matière réductrice et la transformer en acide lactique.

5° Dans les organes lavés et particulièrement dans le foie lavé, il se forme un grand nombre de substances diverses. Ainsi, le ferment glycosique existe dans le tissu du foie et ne paraît pas exister dans les muscles. Dans le foie lavé, il se produit des matières albuminoïdes en grande quantité, ces matières offrent des réactions qui semblent les rapprocher des peptones. — Se formerait-il là ou ailleurs de l'urée *post-mortem* comme le sucre lui-même, ou bien la formation de l'urée, si elle a lieu dans le foie, serait-elle seulement liée à la formation de la matière glycogène qui ne se forme pas après la mort, mais seulement pendant la vie? Ce sont là des questions qui pourraient être étudiées par ce procédé de lavage des organes qui semble modifier ou augmenter par la dilution des liquides organiques leur puissance fermentescible. J'avais déjà observé autrefois ce fait important de la modification dans l'énergie des ferments par la simple dilution dans une plus grande quantité d'eau.

FIN.

TABLE DES MATIÈRES

DEUXIÈME LEÇON

TROISIÈME LEÇON

QUATRIÈME LEÇON

CINQUIÈME LEÇON

SIXIÈME LEÇON

ONZIÈME LEÇON

DOUZIÈME LEÇON

TREIZIÈME LEÇON

QUATORZIÈME LEÇON

QUINZIÈME LEÇON

SEIZIÈME LEÇON

DIX-SEPTIÈME LEÇON

DIX-HUITIÈME LEÇON

DIX-NEUVIÈME LEÇON

VINGTIÈME LEÇON

VINGT ET UNIÈME LEÇON

APPENDICE

FIN DE LA TABLE DES MATIÈRES.

PARIS. — IMPRIMERIE DE E. MARTINET, RUE MIGNON, 2.

COURS DE MÉDECINE

DU COLLÉGE DE FRANCE

LEÇONS

SUR

LE DIABÈTE

ET

LA GLYCOGENÈSE ANIMALE

PAR

M. CLAUDE BERNARD

Membre de l'Institut de France et de l'Académie de médecine,
Professeur de médecine au Collége de France,
Professeur de physiologie générale au Muséum d'histoire naturelle, etc.

AVEC FIGURES INTERCALÉES DANS LE TEXTE

PARIS

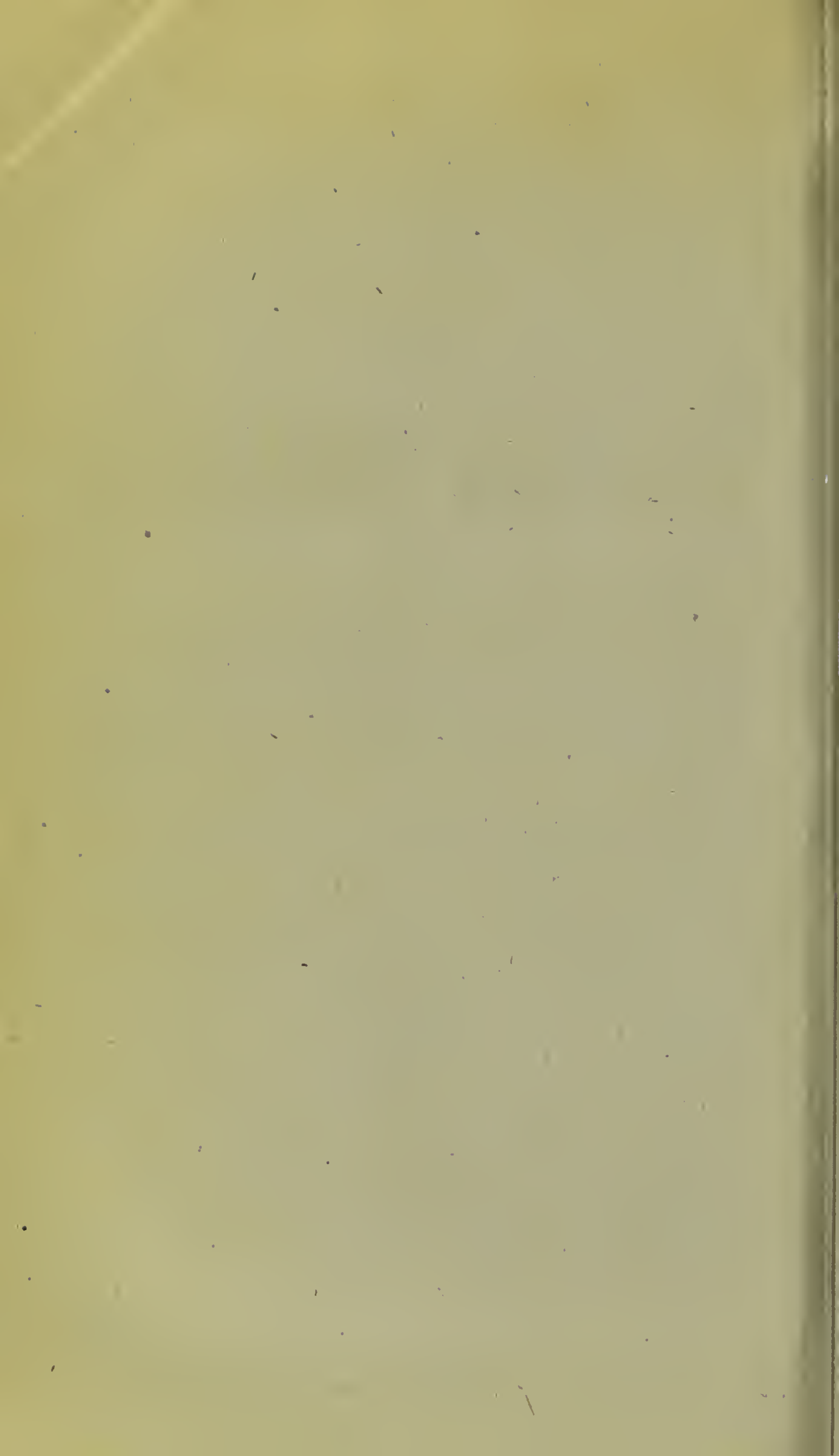
LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

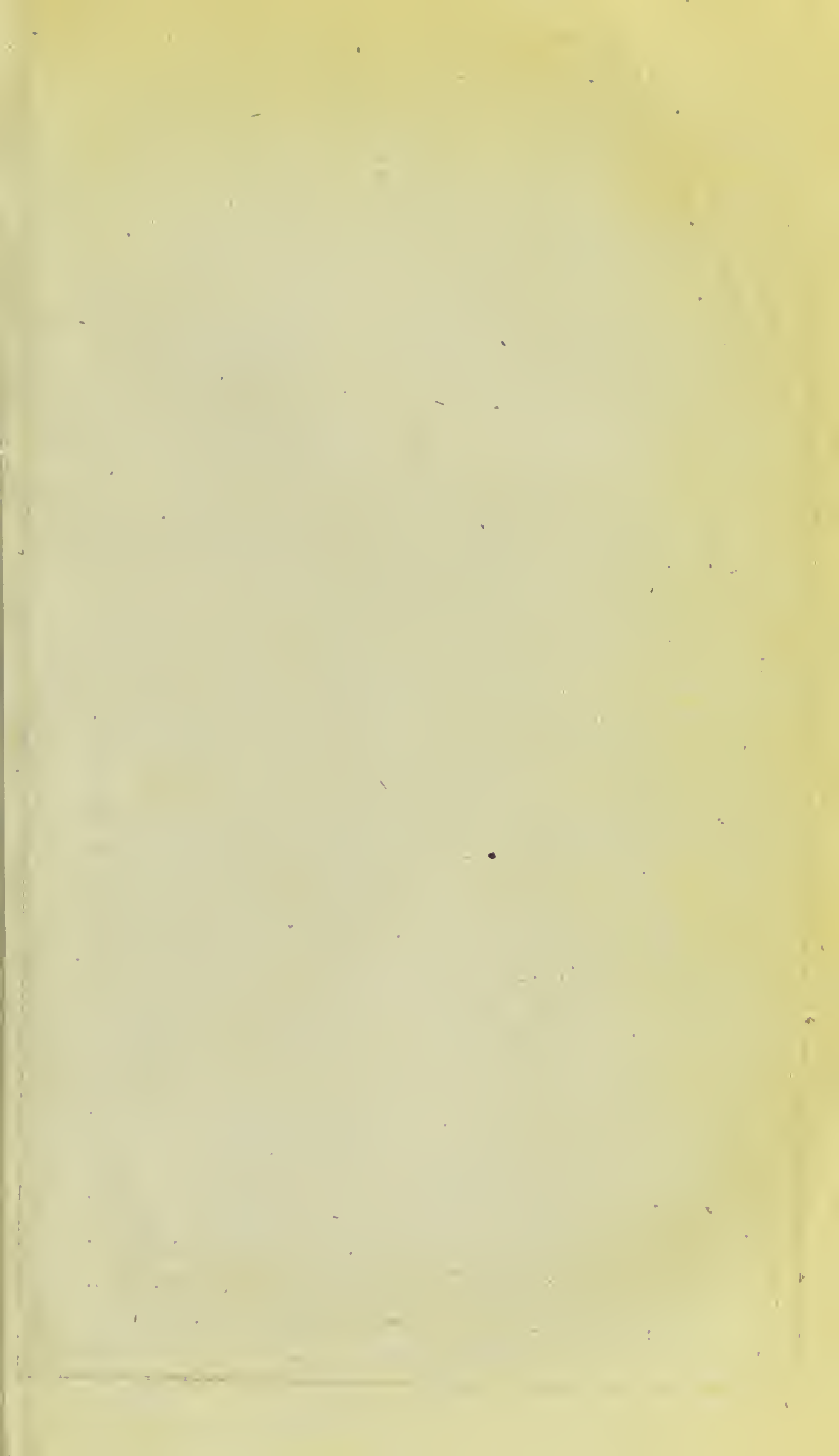
19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

Londres — BAILLIÈRE, TINDALL AND COX.

Madrid — C. BAILLY-BAILLIÈRE.

1877





PARIS. — IMPRIMERIE DE E. MARTINET, RUE MIGNON, 2.









